

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Dr. W. H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

Titel der Dissertation:

Prädiktoren für Lebensqualität und Anfallsrezidive in der  
initialen Monotherapie der Epilepsien - Ein Vergleich  
zwischen den Antikonvulsiva Lamotrigin und Levetiracetam

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Philipp Sebastian Reif aus Freiburg im Breisgau

Marburg, 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
22.02.2013.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Felix Rosenow

1. Korreferent: Prof. Dr. Carsten Konrad

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
2	Einleitung .....	6
2.1	Aktueller Wissensstand .....	6
2.1.1	Epidemiologie .....	6
2.1.2	Anfallskontrolle und antikonvulsive Therapie .....	7
2.1.3	Lebensqualität bei Epilepsiepatienten .....	11
2.1.4	Besonderheiten und Fragestellungen .....	12
3	Methoden .....	14
3.1	Allgemeines.....	14
3.2	Probanden.....	14
3.2.1	Rekrutierung .....	14
3.2.2	Einschlusskriterien.....	15
3.2.3	Ausschlusskriterien.....	15
3.3	Kontrolluntersuchungen während der Studie .....	16
3.3.1	Übersicht .....	16
3.3.2	Visite 1 .....	17
3.3.3	Telefonkontakt 1 (Tag 29-34) .....	18
3.3.4	Visite 2 (Tag 43-49) .....	18
3.3.5	Telefonkontakt 2 (Tag 78-91) .....	18
3.3.6	Visite 3 (Tag 183-196) .....	19
3.3.7	Visite 4 (nach Tag 252).....	19
3.4	Randomisierung .....	20
3.5	Medikation.....	20
3.5.1	Levetiracetam .....	20
3.5.2	Lamotrigin .....	21
3.6	Fragebogen zur Lebensqualität.....	21
3.7	Abbruchkriterien .....	23
3.7.1	Relative Kriterien zur Beendigung der Studienmedikation.....	23
3.7.2	Definitive Kriterien zur Beendigung der Studienmedikation .....	24
3.7.3	Abbruchkriterien für die Studie.....	24

3.8	Datenauswertung .....	25
3.8.1	Analyse - Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv .....	25
3.8.2	Analyse - Prädiktoren für die Lebensqualität .....	25
3.8.3	Analyse - Prädiktoren unerwünschter Ereignisse .....	27
3.8.4	Darstellung der Daten.....	27
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Patientencharakteristika .....	28
4.2	Prädiktoren von Anfallsrezidiven .....	32
4.2.1	Ergebnisse der univariaten Analyse .....	32
4.2.2	Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	38
4.3	Prädiktoren der Lebensqualität .....	39
4.3.1	Ergebnisse QOLIE-10-P – Teil A .....	39
4.3.2	Ergebnisse QOLIE-10-P – Teil B.....	45
4.3.3	Ergebnisse QOLIE-10-P – Teil C.....	46
4.4	Unerwünschte Ereignisse und deren Einflussfaktoren .....	48
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	50
4.5.1	Allgemeine Merkmale .....	50
4.5.2	Anfallsrezidiv.....	50
4.5.3	Lebensqualität .....	51
4.5.4	Unerwünschte Ereignisse .....	51
5	Diskussion.....	53
5.1	Studienpopulation .....	53
5.1.1	Epidemiologie und Patientencharakteristika .....	53
5.2	Prädiktoren epileptischer Anfallsrezidive.....	55
5.2.1	Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv .....	55
5.2.2	Limitationen .....	62
5.3	Prädiktoren der Lebensqualität .....	64
5.3.1	Erhebungsinstrument Lebensqualitätsbogen QOLIE-10-P .....	64
5.3.2	Prädiktoren der Lebensqualität.....	66
5.3.3	Limitationen .....	69
6	Zusammenfassung.....	72
6.1	Abstract (deutsche Version) .....	72

6.2	Abstract (englische Version) .....	74
7	Literatur .....	76
8	Anhang .....	86
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	86
8.2	Ergänzende Tabellen .....	88
8.3	Fragebogen QOLIE-10-P .....	93
8.4	Tabellarischer Lebenslauf .....	96
8.5	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	97
8.6	Danksagung .....	98
8.7	Ehrenwörtliche Erklärung .....	99

## 2 Einleitung

### 2.1 Aktueller Wissensstand

#### 2.1.1 Epidemiologie

Epilepsien sind mit einer kumulativen Inzidenz von 3,1% bis zum 74. Lebensjahr eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen<sup>53</sup>. Nach einem ersten unprovzierten Anfallsereignis ist in etwa 50% der Fälle mit einem Rezidiv innerhalb von 2 Jahren zu rechnen<sup>16</sup>. Pathophysiologisch erfolgt die Manifestation epileptischer Anfälle auf zellulärer Ebene über eine pathologische synchrone Aktivierung größerer neuronaler Netzwerke<sup>42,43</sup>.

Ätiologisch sind bei neuerkrankten Kindern vor allem vermutlich symptomatische (kryptogene) oder überwiegend genetisch determinierte (idiopathische) Faktoren ursächlich für die Erkrankung, während nach dem 60. Lebensjahr vor allem vaskuläre oder degenerative Erkrankungen epilepsieauslösend sind<sup>84</sup>. Die Inzidenz fokaler Anfälle liegt etwas höher als die generalisierter Anfälle<sup>63</sup>. Patienten mit einem erstmalig aufgetretenen unprovzierten epileptischen Anfall machen etwa 19-48% der Epilepsiepatienten aus, die sich wegen einem Anfallsereignis bei einem Arzt vorstellen<sup>53,73,84</sup>.

Klinisch war eine Epilepsie lange durch das Auftreten zweier unprovzierter epileptischer Anfälle definiert<sup>2</sup>. Die neueste Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) und des International Bureau for Epilepsy (IBE) erlaubt die Diagnose einer Epilepsie nach einem ersten epileptischen Anfall, wenn eine Prädisposition für einen Rezidivanfall vorliegt. Dieser Vorschlag wurde kontrovers diskutiert, da diese Prädiktoren für einen Rezidivanfall nur unscharf definiert wurden<sup>7,14,43,47</sup>.

Ein Therapiebeginn nach einem ersten epileptischen Anfall ist daher differenziert und in Abhängigkeit von den erhobenen Befunden und der Anfallssemiologie zu betrachten<sup>112</sup>. Als entsprechende Prädiktoren für ein Rezidiv sind in der Literatur pathologische EEG-Veränderungen, kortikal

gelegene Läsionen in der zerebralen Bildgebung, sowie fokale eingeleitete Anfälle identifiziert worden<sup>61,96,97</sup>.

Randomisierte klinische Therapiestudien, die einen direkten Vergleich dieser beiden Patientengruppen in der initialen Monotherapie unter Beachtung relevanter Prädiktoren erlauben, sind bisher wenig veröffentlicht<sup>3,28,61</sup> und die Datenlage daher unzureichend.

### 2.1.2 Anfallskontrolle und antikonvulsive Therapie

Eine möglichst schnelle Anfallskontrolle unter Beachtung der Lebensqualität ist eine der größten Herausforderungen in der Therapie der Epilepsien und von großer Bedeutung, sowohl für den Patienten selbst, als auch für die Gesellschaft<sup>99</sup>.

Anfallsfreiheit beeinflusst mehrere wichtige Lebensbereiche der Patienten und führt zur Verbesserung der Lebensqualität, der Mobilität und der Arbeitsfähigkeit<sup>71,99</sup>. Anfallskontrolle reduziert die anfallsassoziierte Verletzungsgefahr und senkt das Risiko eines SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients)<sup>56</sup>.

Daher ist es für den behandelnden Arzt wichtig, schon früh den weiteren Verlauf der Erkrankung abschätzen zu können, was wiederum Einfluss auf die weiteren Therapieentscheidungen hat<sup>16</sup>.

So haben z.B. Patienten mit einer neu diagnostizierten Temporallappen-epilepsie durch eine alleinige konservative medikamentöse Therapie eine geringere Chance auf Anfallsfreiheit als durch einem epilepsiechirurgischen Eingriff<sup>111</sup>. Eine Konsequenz ist daher, diese Patienten frühzeitig einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik zuzuführen.

Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko wird man zudem schon zu Beginn der Therapie höhere Zieldosierungen der Medikation anstreben, oder bei anhaltenden Anfällen frühzeitig mit einer Add-on-Therapie beginnen.

Die Mehrzahl der Epilepsien lassen sich medikamentös gut behandeln. Etwa 30-40% der Patienten gelten jedoch, abhängig von dem zugrundeliegenden Epilepsiesyndrom, als pharmakoresistent<sup>8,21,65,95</sup>. Während ein Teil dieser Patienten durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff zusätzlich anfallsfrei

werden kann, sind durch die Entwicklung und den Einsatz neuer Medikamente mit neuen Wirkmechanismen in bis zu 15% dieser Fälle weitere Therapieerfolge zu erzielen<sup>24,65,69</sup>. Lange standen in der Therapie der Epilepsien nur wenige Antikonvulsiva zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden eine Reihe neuer Wirkstoffe entwickelt, die sich in ihrem Wirkmechanismus, ihrer Pharmakokinetik und ihrem Nebenwirkungsprofil von den so genannten klassischen Antikonvulsiva unterscheiden<sup>76,77</sup>. Vorteile in der Therapie ergeben sich, bei ähnlich guter Wirksamkeit<sup>76-78</sup>, vor allem durch das geringere Interaktionspotential, die bessere Verträglichkeit und die dadurch gegebenen neuen Kombinationsmöglichkeiten<sup>36</sup>. Entsprechend können z.B. synergistische Effekte zwischen den einzelnen Antikonvulsiva in der Therapie zunutze gemacht werden. Beispielhaft sei hier die Kombination aus Valproinsäure und Lamotrigin genannt, mit der eine deutliche Verbesserung der Anfallskontrolle erreicht werden kann, auch wenn vorher eine gegenüber den Einzelsubstanzen pharmakoresistente Epilepsie bestanden hatte<sup>81,86</sup>.

Lamotrigin (LTG) und Levetiracetam (LEV) gehören zu den Antikonvulsiva der neuen Generation. Sie zeichnen sich bei gleicher Wirksamkeit gegenüber den Antikonvulsiva der alten Generation, wie z.B. Phenytoin oder Carbamazepin, durch ein geringeres Interaktionspotenzial und eine geringere Nebenwirkungsrate aus<sup>46,76,77</sup>. Dies hat dazu geführt, dass Lamotrigin und Levetiracetam in der Therapie der Epilepsien mittlerweile zu den etablierten Medikamenten gehören. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aus dem Jahre 2012 werden sie deshalb unter den Präparaten der ersten Wahl in der Behandlung der Epilepsien aufgeführt<sup>4</sup>.

Auch wenn es sich mittlerweile um häufig eingesetzte Medikamente handelt, gab es bisher keine publizierten prospektiv kontrollierten Studien zum direkten Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lamotrigin und Levetiracetam in der initialen Monotherapie der Epilepsie<sup>92</sup>.

Wichtige pharmakologische Eigenschaften der beiden Präparate werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.



### 2.1.2.1 Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin gehört zu der Gruppe der neuen Antikonvulsiva. Die Markteinführung erfolgte Anfang der 90er Jahre zur Add-on Therapie fokaler Epilepsien bei Erwachsenen<sup>20</sup>. Die Zulassungserweiterung erfolgte später zum Einsatz in der Monotherapie, zur Therapie generalisierter Epilepsien und als Zusatztherapie bei schweren Epilepsiesyndromen (z.B. Lennox-Gastaut-Syndrom) bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr<sup>105</sup>.

Lamotrigin verringert über die Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen selektiv hochfrequente repetitive neuronale Entladungen. Daneben wird durch Lamotrigin über die Blockade von spannungsabhängigen Calciumkanälen die Ausschüttung der exzitatorischen Transmitter Aspartat und Glutamat in den synaptischen Spalt vermindert. In klinischen Studien verringert Lamotrigin die interiktale Spike-Frequenz, sowie die Photosensitivität bei Epilepsiepatienten<sup>79</sup>.

Die Effektivität von Lamotrigin in der Therapie der Epilepsien ist in mehreren Studien nachgewiesen worden<sup>89,103</sup>. Empfohlen werden Tagesdosen von 100-400mg pro Tag. Bei guter Verträglichkeit werden off-label in der klinischen Praxis jedoch auch deutlich höhere Tagesdosen toleriert. Die Eindosierung erfolgt beim gesunden Erwachsenen mit 25mg pro Tag mit anschließender Steigerung um weitere 25mg alle zwei Wochen bis auf die angestrebte Zieldosis. Die Tagesdosis wird in der Regel gleichmäßig auf zwei Einnahmezeitpunkte pro Tag verteilt.

Die orale Bioverfügbarkeit von Lamotrigin liegt bei fast 100%<sup>20</sup>. Es erfolgt keine weitere Umwandlung in aktive Metabolite. Die Proteinbindung beträgt 55% und die Ausscheidung erfolgt zu 90% über die Leber nach Glucuronsäure-Konjugation mittels der Uridin-Diphosphatase-Glucuronyl-Transferase (UGT)<sup>39</sup>. Interaktionen ergeben sich bei gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure, die ebenfalls über die UGT verstoffwechselt wird, diese hemmt und dadurch zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Lamotrigin führt<sup>10</sup>. Die gleichzeitige Einnahme eines Kontrazeptivums führt über die Induktion der UGT zu einer erniedrigten Plasmakonzentration von Lamotrigin, so dass der Spiegel bei Pausieren des Antikonzeptivums um bis zu 100% ansteigen kann<sup>39</sup>.

Die potentiellen Nebenwirkungen von Lamotrigin sind abhängig von Patientencharakteristika, Komedikation und der Eindosierungsgeschwindigkeit<sup>79</sup>. Als Nebenwirkungen unter Lamotrigin sind Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Erbrechen, Doppelbilder, Tremor und Ataxien bekannt. Aber auch allergische Exantheme bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom sind zu beachten<sup>79</sup>. Diese fulminant verlaufende schwere allergische Hautreaktion liegt mit 0,5% bei Kindern deutlich höher als bei Erwachsenen<sup>80</sup>. Beste Prophylaxe zur Verringerung dieses Risikos ist das langsame Eindosieren des Medikamentes.

Als positiver Effekt von Lamotrigin ist eine stimmungsstabilisierende Wirkung bei bipolaren Störungen belegt, für deren Therapie Lamotrigin auch zugelassen ist<sup>90</sup>. Lamotrigin ist zudem bei der Therapie neuropathischer Schmerzen wirksam<sup>82</sup>.

#### 2.1.2.2 Levetiracetam (LEV)

Levetiracetam gehört als Ethyl-Analogon von Piracetam zu einer Wirkstoffklasse mit einem eigenständigen antikonvulsiven Wirkmechanismus<sup>110</sup>, der in seinen Einzelheiten noch unbekannt ist. Anders als viele andere Antikonvulsiva wirkt es weder an Natrium-, oder low-voltage Kalziumkanälen vom T-Typ, noch an GABAergen Zielstrukturen<sup>107</sup>. Mittlerweile wurde die Bindung des Wirkstoffs an das ubiquitär im ZNS vorkommende Membranprotein SV2A (synaptic vesicle proteine 2A) nachgewiesen, dessen Fehlen in der SV2A-knock-out-Maus zur Entwicklung einer Epilepsie führt<sup>72,110</sup>. Darüber hinaus blockiert Levetiracetam präsynaptische high-voltage Kalziumkanäle vom N-Typ<sup>70</sup>.

Levetiracetam wird fast vollständig aus dem Darm resorbiert und hat eine orale Bioverfügbarkeit von annähernd 100%. Die Elimination des hydrophilen Wirkstoffes erfolgt vorwiegend renal (66%), so dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen muss. Aktive Metabolite sind nicht bekannt<sup>39</sup>. Aufgrund der Umgehung des CYP-450-Systems sind keine relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt<sup>7</sup>.

Levetiracetam ist zur Behandlung von fokalen Epilepsien sowohl in der Mono-, als auch in Kombinationstherapie sowie zur Add-on-Therapie bei generalisierten Epilepsien ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

Die empfohlenen Tagesdosen liegen im Bereich von 1000-3000 mg pro Tag<sup>87</sup>. In der Praxis werden aber auch häufig Dosierungen bis 4000 mg pro Tag eingesetzt. Die Eindosierung erfolgt in der Regel in 500 mg-Schritten pro Woche, verteilt auf 2 Einzeldosen.

Häufige Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen. Zudem sind Reizbarkeit und Aggressionen beschrieben. Seltener kommt es zu grippeähnliche Symptomen oder depressiven Störungen, die dem negativ psychotropen Effekt der Substanz zuzuschreiben sind<sup>6</sup>. Schwere Nebenwirkungen sind selten, schließen jedoch Suizid, Leberversagen und eine Myelosuppression mit ein.

### 2.1.3 Lebensqualität bei Epilepsiepatienten

Es sind verschiedene Prädiktoren für die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten bekannt. Medikamentennebenwirkungen, Anfallsfrequenz, Anfallstypen, Berufsstatus, Depressionen oder andere psychiatrische Komorbiditäten, chronische Begleiterkrankungen, körperliche Einschränkungen durch neurologische Defizite, Fahreignung, antikonvulsive Medikation, Dauer der Erkrankung und Alter der Patienten wurden als mögliche beeinflussende Faktoren identifiziert<sup>19,41,45,48,50,58,85,88,104,106,109</sup>.

Bisher sind nur wenige Studien zur Lebensqualität in der initialen Monotherapie bei neu diagnostizierten Epilepsien bzw. bei Patienten nach einem ersten epileptischen Anfall veröffentlicht<sup>58</sup>.

Bereits publizierte Untersuchungen zeigen, dass eine direkt nach dem ersten epileptischen Anfall begonnene medikamentöse antikonvulsive Therapie, im Vergleich zu einer späteren Behandlung, langfristig keine bessere Prognose für den einzelnen Patienten beinhaltet<sup>25,61</sup>. Dies gilt sowohl für die Anfallskontrolle, als auch für die Lebensqualität nach zwei Jahren. Eine spätere Behandlung führt jedoch vorübergehend zu einer längeren Einschränkung der Fahreignung<sup>58</sup>.

Das Ansprechen auf das erste Antikonvulsivum ist mitentscheidend für die weitere Lebensqualität, aber auch für die Mortalität und Morbidität der Patienten<sup>45,50,85</sup>. Dementsprechend wurde Anfallsfreiheit als der wichtigste Prädiktor für eine gute Lebensqualität identifiziert<sup>48</sup>. Sind die Patienten anfallsfrei, so scheinen vor allem begleitende depressive Symptome oder medikamentöse Nebenwirkungen limitierende Faktoren für die Lebensqualität zu sein<sup>57,66</sup>.

Durch die Vielzahl der angewendeten Erhebungs- und Analysemethoden, die unterschiedlichen untersuchten Patientenkollektive und Zielgruppen sowie die differenten Beobachtungszeiträume ist jedoch eine generelle Vergleichbarkeit der Studien und ihrer Ergebnisse erschwert. Prospektiv randomisierte Studien zum direkten Vergleich von Lamotrigin und Levetiracetam in Bezug auf die Lebensqualität sind nicht bekannt.

#### 2.1.4 Besonderheiten und Fragestellungen

Vorliegende Arbeit beinhaltet Subgruppenanalysen einer von der Klinik für Neurologie, Marburg initiierten prospektiv randomisierten Phase III Studie zur initialen Monotherapie der Epilepsie. Diese wurde unter dem Titel „The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy - an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study“ publiziert<sup>92</sup>.

Folgende Besonderheiten zeichnen die Studie aus:

- 1) Es handelt sich um den ersten direkten Vergleich der Antikonvulsiva Lamotrigin und Levetiracetam in einer prospektiv randomisierten Studie. Es wurden damit zwei Antikonvulsiva der neuen Generation miteinander verglichen, die sich insbesondere in ihrer Aufdosierungsgeschwindigkeit aber auch in Ihrer positiv bzw. negativ psychotropen Wirkung unterscheiden.
- 2) Es handelt sich um die erste prospektiv randomisierte Studie unter Verwendung der neuen Epilepsiedefinition nach Fisher et al.<sup>92</sup> und unter Verwendung klarer Kriterien zur Definition einer Epilepsieprädisposition nach einem ersten Anfallsereignis (siehe Kapitel 3.2.2).

Im Rahmen der Subgruppenanalysen ergaben sich damit über die primären Zielkriterien hinausgehend folgende Fragestellungen für dieses Kollektiv:

- a. Identifikation von Prädiktoren für Anfallsrezidive in der initialen Monotherapie
- b. Identifikation von Prädiktoren für die Lebensqualität in der initialen Monotherapie

Eine weitere, jedoch untergeordnete Fragestellung war zudem die Ermittlung von

- c. Prädiktoren unerwünschter Ereignisse in der initialen Monotherapie von Lamotrigin und Levetiracetam.

## **3 Methoden**

### **3.1 Allgemeines**

Die Hauptstudie mit o.g. Titel wurde koordiniert und geplant in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien (KKS)-Marburg und der UCB Pharma GmbH, Mannheim. Sponsor der Studie war die Philipps-Universität Marburg. Die Durchführung wurde durch die UCB Pharma GmbH erheblich finanziell unterstützt und auch personell verstärkt. Diesbezüglich sei auch auf die Publikation von Rosenow et al.<sup>92</sup> verwiesen.

Primäres Zielkriterium der LaLiMo-Studie war die Ermittlung des Anteils der Patienten, die 6 Wochen nach Therapiebeginn anfallsfrei waren im direkten Vergleich der Therapiegruppen Lamotrigin und Levetiracetam.

Nebenzielkriterien waren der Anteil anfallsfreier Patienten nach 16 und 26 Wochen, die Zeit bis zum ersten Anfall, der durchschnittliche Verbleib der Patienten unter Therapie in Tagen, die Sicherheit und Tolerabilität der Medikation, sowie die Lebensqualität.

Die Fallzahlberechnung orientierte sich am primären Zielkriterium der Studie. Es wurde erwartet, dass nach 6 Wochen unter einer Therapie mit Levetiracetam 65% und unter einer Therapie mit Lamotrigin 50% der Patienten anfallsfrei sind. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha=0,05$ , die Teststärke auf 80% festgelegt.

Zum Erreichen des primären Endpunktes wurde unter einer angenommenen Drop-out-Rate von 10% eine Patientenzahl von insgesamt 406 Patienten errechnet<sup>92</sup>.

### **3.2 Probanden**

#### **3.2.1 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte multizentrisch an 58 Prüfzentren in Deutschland nach Genehmigung durch die zuständigen Ethikkommissionen und die zuständigen Aufsichtsbehörden. Federführende Ethikkommission war

die Ethikkommission Marburg. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Patienten konnten die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden.

### 3.2.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten ab dem 12. Lebensjahr, die entweder einen epileptischen Anfall mit Zeichen eines hohen Rezidivrisikos (fokale Anfallssymptomatik, Läsion im MRT oder pathologische fokale und/oder epilepsietypische Befunde im EEG)<sup>62</sup> oder mindestens zwei unprovozierte epileptische Anfälle, mindestens einem davon in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss, erlitten hatten.

Bei Einschluss in die Studie durften die Patienten mit maximal einem anderen Antikonvulsivum für höchstens vier Wochen behandelt worden sein. Für Frauen im reproduktionsfähigen Alter, festgelegt ab dem 16. Lebensjahr bis zwei Jahre nach der Menopause, wurde mindestens ein Monat vor Studieneinschluss eine Empfängnisverhütung gefordert (Orales Kontrazeptivum, Barriere mit Spermizid/Diaphragma oder Kondom, Intrauterinpessar oder Tubenligatur). Bei Mädchen im Alter zwischen 12 und 15 Jahren war eine durch eine/n Sorgeberechtigte/n bestätigte sexuelle Abstinenz ausreichend. In jedem Fall musste eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten, bzw. bei Minderjährigen zusätzlich ein schriftliches Einverständnis der Sorgeberechtigten vorliegen.

### 3.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- nichtepileptischen Anfällen oder akut symptomatischen Anfällen mit behandelbarer Ursache,
- ausschließlich Absencen oder einfach fokalen Anfällen ohne motorische Symptome (Auren),
- Epilepsia partialis continua oder Status epilepticus in der Anamnese,
- progredienten neurologischen, degenerativen oder malignen Erkrankungen oder anderen Erkrankungen, die nach Einschätzung des Arztes klinisch relevant waren (z.B. kardiovaskuläre oder endokrine Erkrankungen) und mit dem Studienablauf interferierten,

- einer Vortherapie mit Levetiracetam oder Lamotrigin,
- bekannter manifester schwerwiegender Niereninsuffizienz (Kreatininclearance Erwachsene unter 50ml/Min., Minderjährige unter 80ml/Min.),
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam, Lamotrigin oder einem anderen Bestandteil der Studienmedikation,
- gesetzlicher Betreuung,
- einer psychiatrischen Erkrankung oder Stimmungsauffälligkeiten (innerhalb der letzten 6 Monate), die eine Behandlung mit Elektrokrampftherapie, Tranquilizern, MAO-Inhibitoren oder zentral wirksamen Sympathomimetika (z. B. Methylphenidat) erforderlich machte,
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb der letzten 12 Monate,
- Schwangere oder stillende Frauen und
- einer Teilnahme an einer klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss.

### **3.3 Kontrolluntersuchungen während der Studie**

#### **3.3.1 Übersicht**

Über einen Zeitraum von 26 Wochen oder sechs Monaten wurden drei Kontrolluntersuchungen (Visiten) in der Klinik und zwei Telefonbefragungen (Telefonkontakte) nach folgendem Zeitplan durchgeführt und dokumentiert.

- 1) Visite 1: Woche 0, Tag 1
- 2) Telefonkontakt 1: nach Woche 4, Tag 29-35
- 3) Visite 2: nach Woche 6, Tag 43-49
- 4) Telefonkontakt 2: nach Woche 11, Tag 78-91
- 5) Visite 3: nach Woche 26, Tag 183-196
- 6) Visite 4: Levetiracetam-Abdosierung über 10 Wochen, galt nur für die Levetiracetam-Gruppe, bzw. bei vorzeitiger Beendigung der Studienmedikation.



### 3.3.2 Visite 1

Während der Visite 1 wurden folgende Parameter erhoben:

- 1) Basisuntersuchungen: demographische Daten, medizinische Anamnese (Vorerkrankungen, Allergien, Medikamentenunverträglichkeit), Begleiterkrankungen, Körpergröße und -gewicht. Körperliche Untersuchung: Blutdruck, Puls, Allgemeinzustand, Leberbefund (normal/nicht normal), Hautausschläge. Neurologische Untersuchung: Doppelbilder, Gangataxie, Standataxie, Tremor, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Reizbarkeit/Aggressivität, Paresen
- 2) Anamnese der Epilepsie: Die Einteilung der Epilepsie erfolgte in fokale, generalisierte und nicht klassifizierbare Epilepsien.
- 3) Klassifikation der Anfälle: Epileptische Anfälle wurden gemäß der Definition der ILAE aus dem Jahr 1981 klassifiziert<sup>1</sup>.
- 4) Laboruntersuchungen: Jedem Patienten wurde eine Blutprobe zur Bestimmung folgender Laborparameter entnommen: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, alkalische Phosphatase, AST (GOT), ALT (GPT), Gamma-GT, Harnstoff, Kreatinin.
- 5) Schwangerschaftstest: Bei allen Patientinnen ab dem 16. Lebensjahr wurde ein Schwangerschaftstest im Urin durchgeführt.
- 6) Begleitmedikation: Es wurde eine Dokumentation der bisherigen antikonvulsiven Therapie und der Begleitmedikation vorgenommen.
- 7) Studienmedikation: Es wurde nach dem festgelegten Medikationsschema der Levetiracetam- und der Lamotrigin-Gruppe die Medikation verabreicht und auf einem speziellen Drug Accounting Form notiert und vom Prüfarzt kontrolliert.
- 8) Lebensqualität: Die Lebensqualität wurde anhand des QOLIE-10-P-Fragebogens erhoben und während der Studienvisiten ausgefüllt.
- 9) Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden gemäß den GCP-Richtlinien im Case Report Form (CRF) notiert und ggf. den zuständigen Behörden/Sponsor gemeldet.

- 10) Patiententagebuch: Zur Dokumentation der Anfallsfrequenz und -art wurde ein Patiententagebuch erstellt, das den Probanden bei der ersten Visite ausgehändigt wurde und zur Dokumentation der Anfälle bis zur nächsten Visite/Telefonkontakt diente. Das Patiententagebuch sollte bis zum Ende der Studie geführt werden.

### 3.3.3 Telefonkontakt 1 (Tag 29-34)

Folgende Punkte wurden beim Telefonkontakt 1 durch den Prüfarzt evaluiert:

- 1) Aktuelle Medikation und Begleitmedikation, bzw. Änderungen seit Visite 1
- 2) Anzahl der Anfälle und deren Art seit Visite 1
- 3) Aufgetretene UE und SUE seit Visite 1
- 4) Entscheidung über ggf. weitere Auf- und Abdosierung der Studienmedikation.

### 3.3.4 Visite 2 (Tag 43-49)

Bei Visite 2 wurden folgende Untersuchungen und Erhebungen durchgeführt:

- 1) Erhebung der aktuellen Medikation und Begleitmedikation, bzw. deren Änderungen seit Telefonkontakt 1
- 2) Erhebung Anzahl der Anfälle und deren Art seit Telefonkontakt 1
- 3) Durchführung der Laboruntersuchungen wie unter 3.4.2. beschrieben
- 4) Erhebung der Lebensqualität mittels Fragebogen QOLIE-10-P
- 5) Erhebung der aufgetretenen UE und SUE seit Telefonkontakt 1
- 6) Entscheidung über ggf. weitere Auf- und Abdosierung der Studienmedikation.

### 3.3.5 Telefonkontakt 2 (Tag 78-91)

Beim Telefonkontakt 2 wurden folgende Punkte erhoben:

- 1) Einnahme der Studienmedikation
- 2) Einnahme möglicher Begleitmedikation
- 3) Abfrage der aufgetretenen Anfälle in Häufigkeit und Art seit der letzten Visite
- 4) Erhebung der aufgetretenen UE und SUE

- 5) Überprüfung der Studienmedikation und ggf. weitere Auf- oder Abdosierung.

### 3.3.6 Visite 3 (Tag 183-196)

Diese Visite wurde auch bei einem vorzeitigen Studienabbruch als Abschlussvisite durchgeführt.

- 1) Abschlussuntersuchungen (Körpergröße und -gewicht; körperliche Untersuchung: Blutdruck, Puls, Allgemeinzustand, Leberbefund (normal/nicht normal), Hautausschläge. Neurologische Untersuchung: Doppelbilder, Gangataxie, Standataxie, Tremor, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Reizbarkeit/Aggressivität, Paresen.
- 2) Erhebung der aufgetretenen Anfälle seit der letzten Visite in Art und Häufigkeit.
- 3) Einsammeln und Überprüfung des Patiententagebuches. Probanden der Levetiracetam-Prüfgruppe erhielten ein neues Tagebuch, das bis zum Abdosieren der Studienmedikation ausgefüllt werden sollte. Ebenfalls wurde das Abdosierungsschema der Prüfmedikation ausgeteilt.
- 4) Durchführung der Laboruntersuchungen wie unter 3.3.2 beschrieben. Zusätzlich wurde eine Bestimmung des Medikamentenspiegels der jeweiligen Prüfmedikation durchgeführt.
- 5) Erhebung der Begleitmedikation seit der letzten Visite
- 6) Erhebung der Lebensqualität mittels dem Fragebogen QOLIE-10-P
- 7) Dokumentation der UE und SUE seit der letzten Visite.

### 3.3.7 Visite 4 (nach Tag 252)

In der Levetiracetam-Gruppe wurde die Studienmedikation über zehn Wochen anschließend an Visite 3 abdosiert. Das gleiche Abdosierungsschema wurde bei einem vorzeitigen Studienabbruch angewandt. Daneben wurden entsprechend der vorherigen Visiten die Einträge im Patiententagebuch, die Begleitmedikation, sowie die tatsächlich eingenommene Studienmedikation erhoben.

### **3.4 Randomisierung**

Die Randomisierung der Probanden in die einzelnen Therapiearme erfolgte nach Einschluss in die Studie durch das KKS (Koordinierungszentrum für klinische Studien) Marburg. Mit der Einnahme der Prüfmedikation sollte spätestens eine Woche nach Randomisierung des jeweiligen Probanden begonnen werden. Die Randomisierung erfolgte im Chancenverhältnis 1:1 nach folgenden Stratifizierungskriterien:

- 1) Altersgruppe 12-15 Jahre vs. 16 Jahre und älter
- 2) Epilepsieklassifikation (fokale vs. generalisierte vs. nicht klassifizierbare Epilepsie)
- 3) Einschließendes Zentrum.

### **3.5 Medikation**

#### **3.5.1 Levetiracetam**

Die Studienmedikation wurde jeweils zu den Visiten an die Patienten ausgehändigt und bei der nächsten Vorstellung die übrig gebliebenen Tabletten eingesammelt und gezählt. Zusätzlich notierten die Patienten täglich die tatsächlich eingenommene Tagesdosis in einem Tagebuch.

Die Aufdosierung der Studienmedikation erfolgte gewichtsadaptiert in 500mg Schritten, verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte (morgens und abends), bis zur vierten Woche mit einer primären Zieldosis von 2000mg pro Tag. Eine weitere Änderung konnte in 500mg Schritte, abhängig von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation, im Anschluss vorgenommen werden. Die Medikation konnte bis auf maximal 3000mg pro Tag erhöht werden. Eine Reduktion zur besseren Verträglichkeit der Medikation konnte bis auf 1000mg pro Tag erfolgen. Bei ungleicher Verteilung der Tagesdosis wurde die höhere Dosis immer am Abend eingenommen.

Patienten unter 50kg Körpergewicht mussten Levetiracetam in 250mg Schritten bis 1500mg pro Tag ab der vierten Woche steigern. Abhängig von der Verträglichkeit und Wirksamkeit war anschließend eine zusätzliche Steigerung,

in 500mg Schritten bis auf 2500mg pro Tag möglich. Eine Reduktion konnte nach Maßgabe des Studienarztes bis auf 500mg pro Tag erfolgen.

Die Behandlungsdauer war auf 26 Wochen festgesetzt, anschließend sollte eine Umsetzung auf Lamotrigin über einen Zeitraum von 10 Wochen erfolgen.

### 3.5.2 Lamotrigin

Lamotrigin wurde in ausreichender Menge jeweils zu den Visiten an die Patienten ausgehändigt und bei der nächsten Vorstellung die übrig gebliebenen Tabletten eingesammelt und gezählt. Zusätzlich wurde analog zum Vorgehen in der Levetiracetam-Gruppe die tatsächlich eingenommene Dosierung von dem Patienten für jeden Tag jeweils im Tagebuch notiert.

Die Aufdosierung des Medikamentes erfolgte gewichtsadaptiert in 25mg/50mg Schritten verteilt auf 2 Einnahmezeitpunkte bis zur 11. Woche mit einer primären Zieldosis von 200mg pro Tag. Eine weitere Änderung konnte in 50mg Schritten abhängig von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation im Anschluss vorgenommen werden. Eine weitere Erhöhung der Medikation war bis auf maximal 300mg pro Tag möglich. Eine Reduktion zur besseren Verträglichkeit der Medikation konnte bis auf 100mg pro Tag erfolgen. Bei ungleicher Verteilung der Tagesdosis wurde die höhere Dosis immer am Abend eingenommen.

Patienten unter 50kg Körpergewicht mussten Lamotrigin in 25mg Schritten bis 150mg ab der 11. Woche steigern. Abhängig von Verträglichkeit und Wirksamkeit war eine zusätzliche Steigerung, dann in 50mg Schritten bis auf 250mg pro Tag möglich. Eine Reduktion konnte in 50mg Schritten bis auf 50mg pro Tag erfolgen.

Die Behandlungsdauer war auf 26 Wochen festgesetzt, anschließend konnte Lamotrigin weiter gegeben werden, oder die Umsetzung auf ein Alternativpräparat erfolgen.

## 3.6 Fragebogen zur Lebensqualität

In dieser Untersuchung wurde der Fragebogen QOLIE-10-P zur Messung der Lebensqualität verwendet. Dieser besteht aus den drei Teilen A, B und C,

wobei Teil B und C eine Erweiterung des ursprünglichen Fragebogens QOLIE-10 darstellen und die Funktion einer individuellen Gewichtung aller Subskalen (Teil B) bzw. einzelner Subskalen (Teil C) des Teil A haben.

Teil A umfasst zehn Fragen zu den Teilbereichen allgemeine Lebensqualität (eine Frage), Sorgen vor Anfällen (eine Frage), Auswirkung der Medikation (zwei Fragen), geistige Aktivität/Kognition (eine Frage), tägliche Aktivitäten/soziale Funktion (drei Fragen), Gefühlszustand/emotionale Stabilität (eine Frage), Energie und Fatigue (eine Frage). Diese Teilbereiche werden wiederum zu drei Effektskalen zusammengefasst. Im Einzelnen sind dies die Epilepsieeffektskala (Fragen 6-8), die mentale Gesundheitsskala (Frage 1, 2, 10), sowie die Rollenfunktionsskala (Frage 3-5, 9).

Die einzelnen Items sind ordinal auf einer Likertskala skaliert, wobei die Fragen 1 und 2 sechsfach (1=Immer, 2=Meistens, 3=Ziemlich oft, 4=Manchmal, 5=Selten, 6=Nie), die Fragen 3 bis 8 fünffach (1=Sehr oft, 2=Oft, 3=Manchmal, 4=Selten, 5=Nie), die Frage 9 vierfach (1=Sehr große Angst, 2=Etwas Angst, 3=Wenig Angst, 4=Überhaupt keine Angst) und die Frage 10 wiederum fünffach (1=Sehr gut, 2=Ziemlich gut, 3=Gut und schlecht zu etwa gleichen Teilen, 4=Ziemlich schlecht, 5=Sehr schlecht) abgestuft sind.

Teil B umfasst die Frage wie sehr die Patienten durch den Zustand ihrer Lebensqualität in Bezug auf die Epilepsie belastet wurden (Frage 11). Dieses Item ist ebenfalls auf einer Likertskala ordinal skaliert und fünffach abgestuft (1=Überhaupt nicht, 2=Etwas, 3=Mäßig, 4=Ziemlich, 5=Sehr).

In Teil C wird mittels Rangfolgenbildung die subjektive Bedeutung der folgenden Teilbereiche: (A) Energie, (B) Gefühlszustand, (C) tägliche Aktivität, (D) geistige Aktivität, (E) Auswirkungen des Medikamentes, (F) Sorgen wegen der Anfälle, (G) Lebensqualität insgesamt für den Patienten ermittelt (Frage 12) und diesen entsprechend eine Punktzahl von 1 bis 7 zugeordnet, wobei der Wert 7 der höchsten, der Wert 1 der niedrigsten Bedeutung für den Patienten entspricht.

Zur besseren Übersicht sind die Fragebögen im Anhang (Kapitel 8.3) dargestellt. Eine Auswertung erfolgt durch Angabe der mittleren Gesamtpunktzahl der Teilbereiche, der Effektskalen und/oder der Gesamtpunktzahl. Diese liegt in einem Wertebereich zwischen 0 und 100, wobei der jeweils höhere Punktwert eine bessere Lebensqualität angibt<sup>33,34,100</sup>.

## **3.7 Abbruchkriterien**

### **3.7.1 Relative Kriterien zur Beendigung der Studienmedikation**

#### **3.7.1.1 Medikamenteneinnahme**

Die Medikamenteneinnahme wurde als unzureichend definiert, wenn in den ersten sechs Wochen der Therapie mehr als drei aufeinanderfolgende Dosen, oder mehr als zehnmal die Prüfmedikation nicht eingenommen wurden. Für Patienten ab der siebten Woche galten mehr als drei vergessene aufeinander folgende Dosen oder mehr als 30 vergessene Dosen als unzureichend. In allen diesen Fällen wurde die Studie anschließend beendet.

#### **3.7.1.2 Anfallssituation**

Zur Beendigung der Studie führten ebenso eine deutliche Verschlechterung der Anfallssituation während der Studie, das Auftreten eines Status epilepticus, eine Häufung von Anfällen, definiert als die, im Vergleich zu den vorangehenden Anfällen, Verkürzung des Abstandes zwischen den Anfällen um mehr als 50%, sowie das Auftreten von zwei generalisiert tonisch klonischen Anfällen bei Patienten, die zuvor keine generalisiert tonisch klonischen Anfälle erlitten hatten.

#### **3.7.1.3 Weitere Gründe**

Das Auftreten von schweren unerwünschten Nebenwirkungen, die gegen eine weitere Therapie sprachen oder andere Gründe im Sinne der Patientensicherheit konnten ebenfalls zu einer vorzeitigen Beendigung der Studienmedikation führen.

### 3.7.2 Definitive Kriterien zur Beendigung der Studienmedikation

Ein Rückzug der Einwilligung, eine Schwangerschaft und eine neu begonnene Add-on-Therapie mit einem weiteren Antikonvulsivum wurden als definitive Abbruchkriterien für die Studienmedikation definiert.

### 3.7.3 Abbruchkriterien für die Studie

Es wurden relative Abbruchkriterien für die gesamte Studie definiert, über deren Umsetzung ein Steering-Committee entscheiden musste. Diese Kriterien waren eine unerwartete Häufung von unerwünschten Ereignissen, das Erreichen der vorgesehenen Patientenzahl, die deutliche Überlegenheit eines der Präparate während der Studie, das abzusehende Nichterreichen der Rekrutierungsvorgaben, sowie Abbruchempfehlung durch ein zuvor berufenes „Independent Safety Advisory Board“.



### 3.8 Datenauswertung

Die Datenauswertung für die vorliegende Dissertation erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics Version 20.

#### 3.8.1 Analyse - Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv

Gemäß der Fragestellung zur Identifikation von Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv in der initialen Monotherapie der Epilepsien wurden folgende Testverfahren verwendet<sup>22,94</sup>:

- 1) Univariate Analyse: kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test, metrische Variablen bei zwei Gruppen mittels T-Test oder bei mehr als zwei Gruppen mittels ANOVA berechnet. Das Signifikanzniveau wurde in den zweiseitigen Tests auf  $\alpha < 0,05$  festgesetzt.
- 2) Multivariate Analyse (MANOVA): In der univariaten Analyse signifikante ( $p < 0,05$ ) oder im Trend ( $p \geq 0,05$  bis  $< 0,1$ ) signifikante Merkmale wurden anschließend in eine multivariate Analyse eingeschlossen und mittels Bonferroni adjustiert bzw. bei nur zwei Gruppen die univariaten Analysen angegeben.

#### 3.8.2 Analyse - Prädiktoren für die Lebensqualität

Gemäß der Fragestellung wurden Prädiktoren für die Beeinflussung der Lebensqualität in der initialen Monotherapie der Epilepsie untersucht. Die Analyse der Lebensqualität erfolgte für die Teilbereiche A, B und C der deutschen Version des Fragebogens QOLIE-10-P getrennt voneinander. Die mit 1 bis 4, 1 bis 5 oder 1 bis 6 ordinalskalierten Items des Fragebogens (Teil A und B) wurden jeweils in ein Punktwertesystem zwischen 0 und 100 umgerechnet. Der Wert 0 wurde dabei dem für den Patienten schlechtesten Punktwert, der Wert 100 dem besten Punktwert des jeweiligen Items zugeordnet.

Es wurden folgende Testverfahren für die Analyse des Teil A des Fragebogens verwendet:

- 1) Die Analyse des Teil A erfolgte global mittels Repeated-measures-(RM-) ANOVA mit einem abhängig von den Niveaus der Zwischensubjektfaktoren 2x3 oder 3x3 faktoriellen Design. In der multivariaten Analyse der Haupteffekte wurde die Signifikanz mittels Wilks-Lambda angegeben. Bei Verletzung der Sphärizität im Mauchly's Test erfolgte eine Korrektur der Freiheitsgrade unter Abschätzung der Sphärizität für die univariaten Innersubjektfaktoren mittels Greenhouse Geisser. Bei signifikantem Ergebnis wurde anschließend eine Bonferroni adjustierte Post-hoc-Analyse der Erhebungszeitpunkte, sowie eine einfaktorielle ANOVA der untersuchten Prädiktoren zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten durchgeführt.

Bei der Berechnung der Mittelwerte wurden fehlende Werte durch Adjustierung des Divisors an die Anzahl der ausgefüllten Variablen berücksichtigt.

- 2) Zusätzlich wurde eine schrittweise lineare Regressionsanalyse beginnend mit dem Parameter mit der stärksten Signifikanz und endend mit dem Parameter der schwächsten Signifikanz mit jedem der zuvor ermittelten relevanten Parameter durchgeführt. Die schrittweise lineare Regressionsanalyse erfolgte für jeden Visitenzeitpunkt getrennt, um mögliche Veränderungen der prädiktiven Werte der einzelnen Variablen unabhängig voneinander zu bestimmen. Angegeben wurden dabei die multiple Korrelation des jeweiligen Gesamtmodells ( $R$ ), der Determinationskoeffizient ( $R^2$ ), die Prüfgröße von  $R^2$  und deren Signifikanz ( $F$ ), der Regressionskoeffizient ( $RK$ ), der Beta-Koeffizient ( $\beta$ ), sowie die Prüfgröße  $T$  und deren Signifikanz.

Teil B des Fragebogens wurde entsprechend Teil A mittels RM-ANOVA ausgewertet.

In der Analyse des Teil C des Fragebogens wurde über Errechnung der jeweiligen Mittelwerte die Rangfolge der einzelnen Teilbereiche ermittelt und tabellarisch dargestellt. Dabei zeigte der Wert 7 in der Rangfolge den

Teilbereich mit der höchsten, Wert 1 den Teilbereich mit der niedrigsten Bedeutung für den Patienten an<sup>31</sup>.

### 3.8.3 Analyse - Prädiktoren unerwünschter Ereignisse

Entsprechend der Fragestellung wurden kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test, metrische Variablen bei zwei Gruppen mittels T-Test oder bei mehr als zwei Gruppen mittels ANOVA berechnet. Das Signifikanzniveau wurde in den zweiseitigen Tests auf  $\alpha < 0,05$  festgesetzt. Eine multivariate Analyse wurde, da es sich um eine in dieser Arbeit untergeordnete Fragestellung handelte, nicht durchgeführt.

### 3.8.4 Darstellung der Daten

Metrische Daten wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben ( $MW \pm SD$ ). Kategoriale Variablen wurden in absoluter Anzahl oder Häufigkeit angegeben. Das Signifikanzniveau wurde zweiseitig auf  $p < 0,05$  festgelegt. Ein Signifikanzniveau  $p \geq 0,05$  bis  $< 0,1$  wurde als im Trend positiv definiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Die demografischen Variablen werden in Tabelle 1 aufgeführt. Insgesamt wurden 409 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. 203 (49,6%) Patienten erhielten Lamotrigin und 206 (50,4%) Patienten Levetiracetam als Studienmedikation.

Von den randomisierten Patienten waren 215 (52,6%) männlich und 194 (47,4%) weiblich.

Es wurden 35 (8,6%) Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen. 306 (74,8%) Patienten waren im Alter zwischen 18 und 59 Jahren und weitere 68 (16,6%) Patienten 60 Jahre oder älter.

**Tabelle 1:** Demografische Daten bei Studieneinschluss

Medikation		Gesamt n=409	LTG n=203	LEV n=206	p-Wert
Geschlecht	Männlich	215	101	114	,258 <sup>¥</sup>
	Weiblich	194	102	92	
Alter [Jahre]	Gesamt <sup>‡</sup>	39,1±18,4	38,5±17,8	39,7±19,0	,493 <sup>#</sup>
	<18	35	17	18	,880 <sup>¥</sup>
	18-59	306	154	152	
	≥ 60	68	32	36	
Gewicht [kg]	gesamt	75,1±17,1	74,9±18,9	75,2±15,1	,888 <sup>#</sup>
	≤ 50	16	8	8	1,00 <sup>¥</sup>
	> 50	390	195	195	
	k.A.	3	-	3	

<sup>¥</sup>Chi-Quadrat nach Pearson; <sup>#</sup>T-Test; <sup>‡</sup>Mittelwert±Standardabweichung (MW±SD).

Das mittlere Körpergewicht aller Teilnehmer betrug 75,1kg (SD ±17,1). Von den eingeschlossenen Teilnehmern hatten 16 Patienten ein Gewicht von 50kg oder kleiner. Bei drei Patienten war das Gewicht nicht bekannt.

Es wurden 84 (20,5%) Patienten mit einem ersten epileptischen Anfall und erhöhtem Rezidivrisiko, sowie 325 (79,5%) Patienten mit mindestens zwei epileptischen Anfällen eingeschlossen.

Die Diagnose einer fokalen Epilepsie wurde bei 212 (52%) Patienten gestellt. Generalisierte und nicht klassifizierbare Epilepsien lagen bei 144 (35%) bzw. 53 (13%) Patienten vor.

Eine positive Familienanamnese (siehe Tabelle 2) für eine Epilepsie wurde bei 69 (17%) Patienten angegeben. Bei weiteren 306 (75%) Patienten erwies sich die Familienanamnese dagegen als negativ. In 34 (8%) Fällen war eine Information über epileptische Anfälle in der Familie nicht bekannt. Eine genauere Spezifikation des Verwandtheitsgrades der Betroffenen (z.B. 1. oder 2. Grades) wurde nicht vorgenommen.

**Tabelle 2:** Epilepsiecharakteristika bei Studieneinschluss

Medikation		Gesamt n=409	LTG n=203	LEV n=206	p-Wert <sup>¶</sup>
Diagnose- status	1 Anfall	84	40	44	,598
	>1 Anfall	325	162	160	
	k.A.	-	1	2	
Epilepsie- syndrom	Fokale Epilepsie	212	108	104	,437
	Generalisierte Epilepsie	144	73	71	
	Nicht klassifizierbare E.	53	22	31	
Familien- anamnese	Epilepsie	69	36	33	,870
	Keine Epilepsie	306	151	155	
	Unbekannt	34	16	18	

k.A.: keine Angabe; <sup>¶</sup>Chi-Quadrat nach Pearson; E.=Epilepsie

Im Mittel lag die Summe der epileptischen Anfälle vor dem Einschluss in die Studie bei 21,96 (SD  $\pm$ 97,52), im Median bei 2 Anfällen pro Patient. Die Zeit zwischen dem ersten und dem letzten Anfall betrug im Median 4 und im Mittelwert 39,5 Monate (SD  $\pm$ 82,16).

Patienten mit einem Bewusstseinsverlust während des Anfalls (komplex fokaler Anfall, primär oder sekundär generalisierter Anfall, primär generalisierter Anfall/Absence) zeigten eine nur im Trend signifikant kürzere Dauer zwischen erstem Anfall und Initiierung der antikonvulsiven Therapie, als Patienten ohne Bewusstseinsverlust ( $p=0,082$ ). Der Vergleich zwischen generalisiert tonisch klonischen Anfällen und einfach bzw. komplex fokalen Anfällen war ebenfalls nicht signifikant hinsichtlich der Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn ( $p=0,256$  bzw.  $p=0,703$ ).

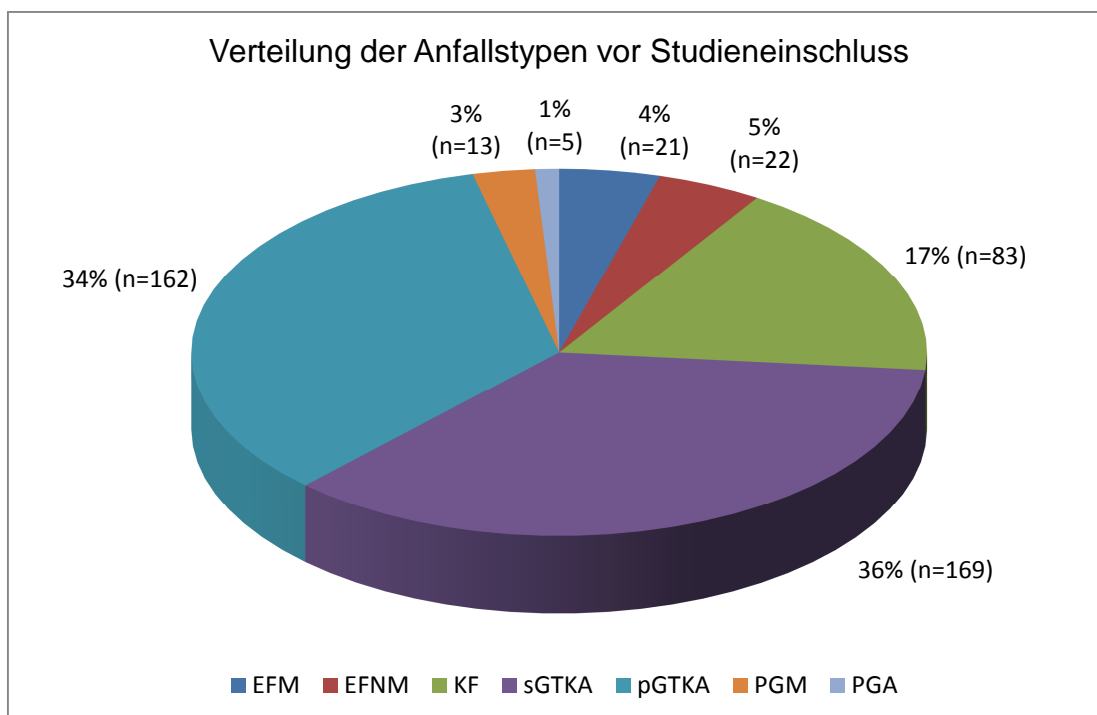
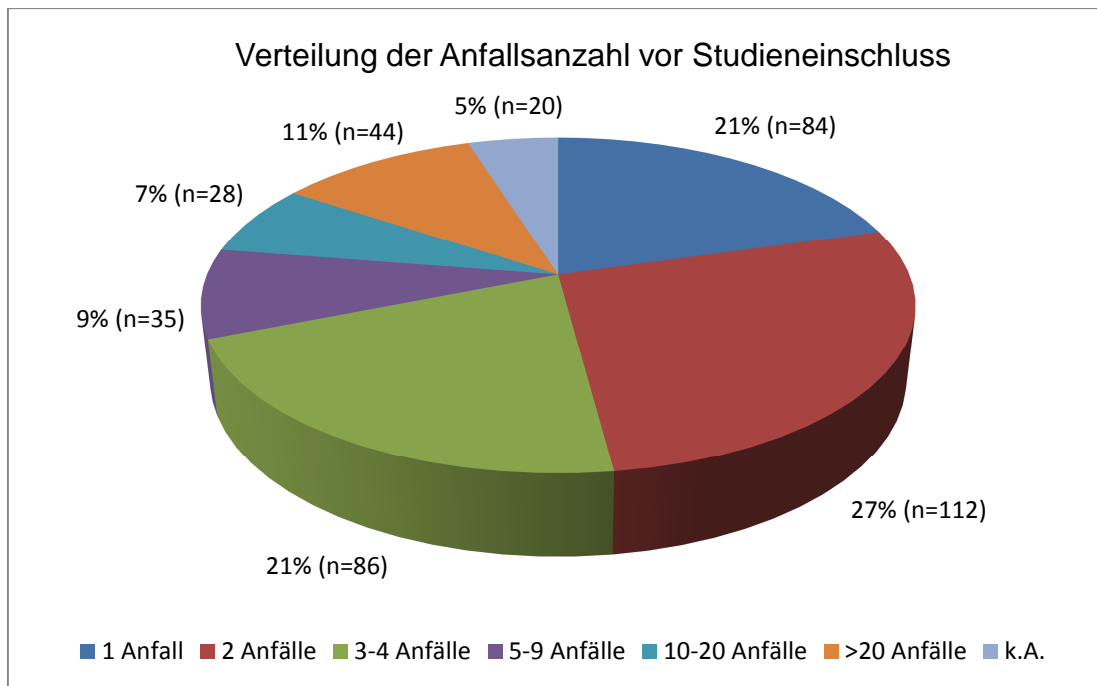
Von den 325 Patienten, die vor Studieneinschluss mehr als einen Anfall erlitten hatten, berichteten 112 (34%) Teilnehmer über zwei, 86 (26%) über drei bis vier, 35 (11%) über fünf bis neun, 28 (9%) über zehn bis zwanzig und 44 (14%) über mehr als zwanzig Anfälle vor Randomisierung (siehe Tabelle 3). Bei weiteren 20 (6%) Patienten lag eine Information über die exakte Anfallsanzahl vor der Studie nicht vor.

Lediglich ein Anfallstyp vor Studieneinschluss lag bei 342 (84%) Patienten vor, während zwei oder mehr Anfallstypen bei 64 (16%) Patienten zu diesem Zeitpunkt aufgetreten waren.

**Tabelle 3:** Charakteristika der epileptischen Anfälle bei Studieneinschluss

Medikation		Gesamt n=409	LTG n=203	LEV n=206	p-Wert
Zeit seit erstem Anfall [Monate]	MW ±SD	39,5 ±82,2	42,2 ±82,1	36,7 ±82,3	,500 <sup>#</sup>
Anfallsanzahl	MW ±SD	22,0 ±97,5	26,1 ±104,7	17,9 ±90,0	,406 <sup>#</sup>
	1	84	40	44	
	2	112	55	57	
	3-4	86	45	41	
	5-9	35	18	17	
	10-20	28	12	16	
	>20	44	24	20	
	k.A.	20	19	11	,927 <sup>¥</sup>
Anzahl Anfallstypen	1	342	165	177	
	≥2	64	36	28	
	k.A.	3	2	1	,240 <sup>¥</sup>
Art Anfallstyp <sup>‡</sup>	EFM	21	9	12	,524 <sup>¥</sup>
	EFNM	22	12	10	,636 <sup>¥</sup>
	KF	83	47	36	,153 <sup>¥</sup>
	sGTKA	169	86	83	,670 <sup>¥</sup>
	pGTKA	162	75	87	,274 <sup>¥</sup>
	PGM	13	8	5	,383 <sup>¥</sup>
	PGA	5	2	3	,665 <sup>¥</sup>

MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; <sup>¥</sup>Chi-Quadrat nach Pearson; <sup>#</sup>T-Test: 2-seitig für unabhängige Stichproben; <sup>‡</sup>Nach ILAE-Definition 1989<sup>2</sup>; k.A.=keine Angabe; EFM: einfach fokal motorisch, EFNM: einfach fokal nicht motorisch, KF: komplex fokal, sGTKA: sekundär generalisiert tonisch klonischer Anfall, pGTKA: primär generalisiert tonisch klonischer Anfall, PGM: primär generalisiert myoklonisch, PGA: primär generalisiert Absence.



**Abb. 1:** Verteilung der Anfallsanzahl und Anfallstypen vor Studieneinschluss. EFM: einfach fokal motorisch, EFNM: einfach fokal nicht motorisch, KF: komplex fokal, sGTCA: sekundär generalisiert tonisch klonischer Anfall, pGTCA: primär generalisiert tonisch klonischer Anfall, PGM: primär generalisiert myoklonisch, PGA: primär generalisiert Absence.

In keiner der Behandlungsgruppen Lamotrigin oder Levetiracetam unterschieden sich die Patienten signifikant in den oben genannten Merkmalen (siehe Tabelle 3).

Die Verteilung der Patienten mit einer innerhalb der letzten 4 Wochen begonnenen antikonvulsiven Therapie differierte nicht signifikant zwischen den Therapiegruppen (Levetiracetam 20/206=9,7%; Lamotrigin 28/203=13,7%;  $p>0,05$ ).

## 4.2 Prädiktoren von Anfallsrezidiven

### 4.2.1 Ergebnisse der univariaten Analyse

Zunächst sind die Ergebnisse der univariaten Analyse aufgeführt (siehe Tabellen 4 und 5). Während der Studie traten bei allen randomisierten Patienten im Mittel 2,11 Anfälle auf. Betroffen waren davon 132 (32%) der 409 Patienten. Die Dauer bis zum ersten epileptischen Anfall während der Therapie mit der Studienmedikation betrug 44,86 Tage und unterschied sich nicht zwischen den Therapiegruppen ( $p\geq 0,05$ ).

**Tabelle 4:** Häufigkeit epileptischer Anfälle während der Studie

Medikation		Gesamt n=409	LTG n=203	LEV n=206	p-Wert
Epileptische Anfälle	Ja	132	69	63	,461 <sup>‡</sup>
	Nein	277	134	143	
Anzahl pro Person	MW±SD	2,1±5,4	2,3±6,1	1,9±4,6	,462 <sup>#</sup>
Tage bis Anfallsrezidiv	MW±SD	44,9±55,9	39,5±47,8	50,3±63,0	,263 <sup>#</sup>

<sup>‡</sup>Chi-Quadrat nach Pearson: 2-seitig; <sup>#</sup>T-Test: 2-seitig für unabhängige Stichproben.

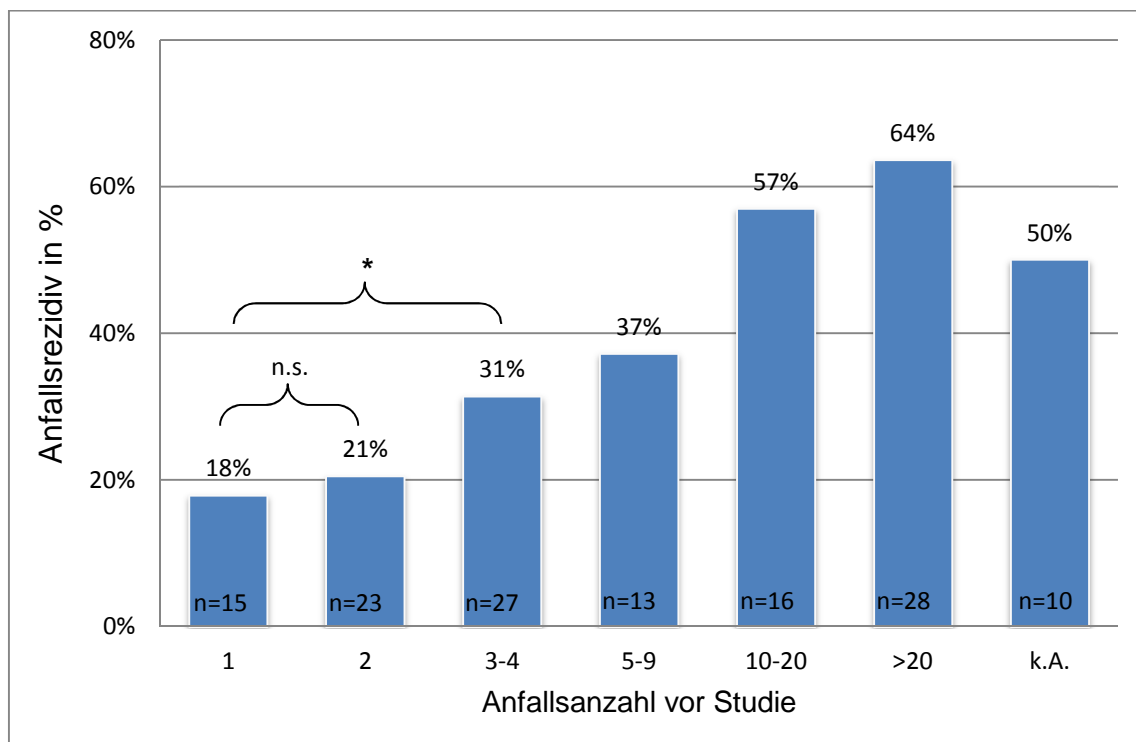
Die Anzahl der Anfälle vor der Studie war prädiktiv für ein Rezidiv epileptischer Anfälle während der Studie ( $p<0,001$ , siehe Tabelle 5). Patienten mit einem epileptischen Anfall vor der Studie zeigten in 17,9% (15/87) der Fälle einem Rezidivanfall. Waren der Studie 10-20 Anfälle vorangegangen, lag die Rezidivrate bei 57,1% (16/28); bei mehr als 20 vorangegangenen Anfällen stieg sie weiter auf 63,6% (28/44). Dementsprechend unterschieden sich die



Gruppen der Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie nach ILAE 1981, im Vergleich zu den Patienten mit einem ersten epileptischen Anfall und einem erhöhten Rezidivrisiko signifikant ( $p=0,001$ ) in ihrem Rezidivrisiko. Im direkten Vergleich der Patienten mit nur einem und zwei epileptischen Anfällen vor der Studie zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied (17% vs. 20,5%;  $p=0,639$ ). Erst Patienten mit drei bis vier vorangegangenen Anfällen wiesen ein signifikant höheres Rezidivrisiko auf, als Patienten mit nur einem Anfall (17% vs. 31,4%;  $p=0,047$ ). Zur grafischen Darstellung sei auf Abbildung 2 verwiesen.

Eine Anfallsfrequenz von mindestens einem Anfall pro Monat vor Beginn der medikamentösen Therapie war prädiktiv für ein Rezidiv während der Studie ( $p=0,008$ ).

Patienten mit mehreren Anfallstypen vor der Randomisation zeigten häufiger ein Anfallsrezidiv während der Studie, als Patienten mit nur einem Anfallstyp ( $p=0,006$ ).



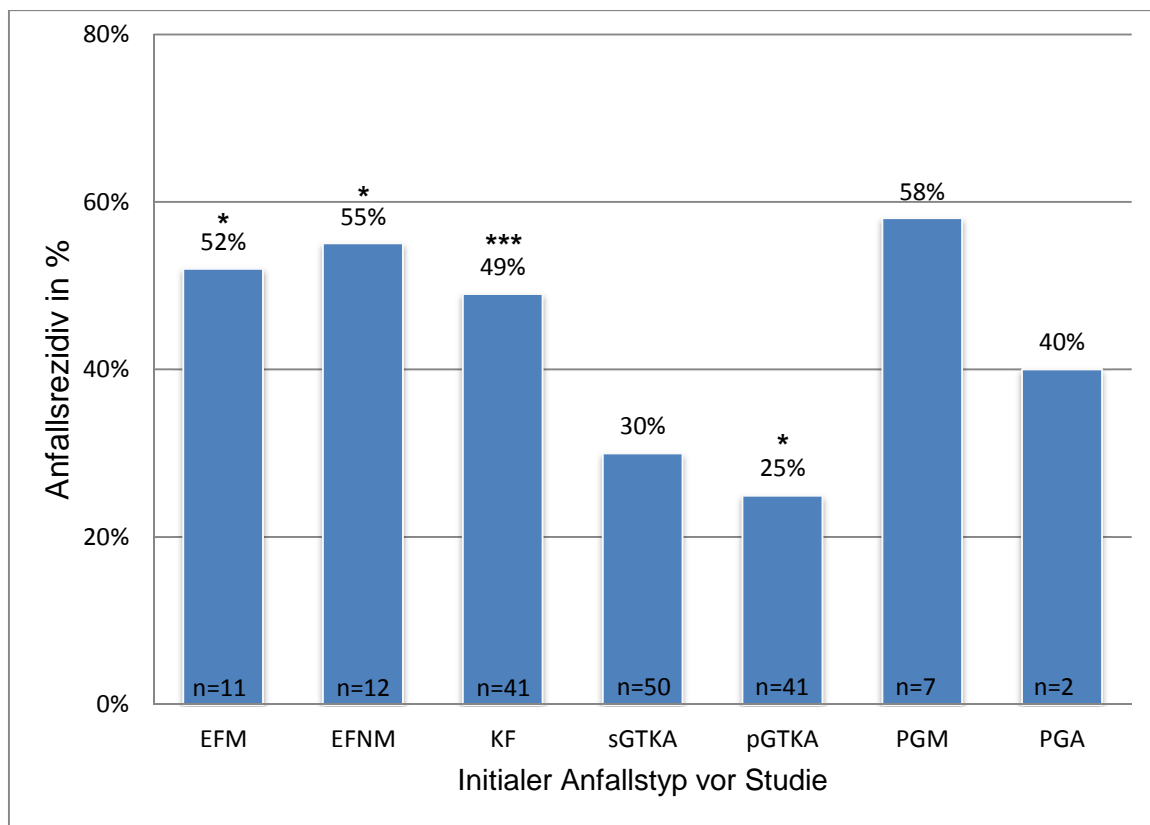
**Abb. 2:** Anfallsrezidiv ( $n=132$ ) in Abhängigkeit von der initialen Anfallsanzahl, n.s.=nicht signifikant. Das Signifikanzniveau bei  $\geq 5$  Anfällen vor Studieneinschluss ist nicht angegeben.

Bei Patienten mit einfach fokalen (motorisch:  $p=0,043$ ; nicht motorisch:  $p=0,022$ ) und komplex fokalen Anfällen vor der Studie ( $p=0,015$ ) kam es zudem signifikant häufiger zu Anfallsrezidiven während der Studie im Vergleich zur restlichen Studienpopulation. Während Patienten mit primär generalisiert tonisch klonischen Anfällen signifikant seltener ein Anfallsrezidiv aufwiesen ( $p=0,015$ ). Diesbezüglich wird auch auf Abbildung 3 verwiesen.

**Tabelle 5:** Univariate Analyse von potenziellen Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv - Allgemeine Variablen

Variable		Gesamt n=409	Anfallsfreiheit n=277	Anfallsrezidiv n=132	p-Wert <sup>*</sup>
Familien- anamnese	Negativ	306	215	91	,091
	Positiv	69	44	25	
	unbekannt	34	18	16	
Geschlecht	Männlich	215	149	66	,473
	Weiblich	194	128	66	
Neurolog. Defizit	Nein	298	201	97	,845
	Ja	111	76	35	
Parese	Nein	390	267	123	,218
	Ja	15	8	7	
	Fehlend	4	-	-	
Epilepsie- syndrom	Fokal	210	132	78	,103
	Generalisiert	143	102	41	
	unklassifizierbar	53	40	13	
	k.A.	3	3	-	
Diagnose- status	1 Anfall	87	72	15	,001
	>1 Anfall	322	205	117	
Anfalls- anzahl	1	84	69	15	<,001
	2	112	89	23	
	3-4	86	59	27	
	5-9	35	22	13	
	10-20	28	12	16	
	>20	44	16	28	
	k.A.	20	10	10	
Anfalls- frequenz	≥1 Anfall/Monat	312	222	90	,008
	<1 Anfall/Monat	97	55	42	

<sup>\*</sup>Chi-Quadrat nach Pearson: 2-seitig; k.A.=keine Angabe.



**Abb. 3:** Anfallsrezidiv (n=132) in Abhängigkeit von dem initialen Anfallstyp. \*p<0,05, \*\*\*p<0,001. pGTKA: signifikant niedrigere Anfallsrezidivrate. EFM: einfach fokal motorisch, EFNM: einfach fokal nicht motorisch, KF: komplex fokal, sGTKA: sekundär generalisiert tonisch klonischer Anfall, pGTKA: primär generalisiert tonisch klonischer Anfall, PGM: primär generalisiert myoklonisch, PGA: primär generalisiert Absence.

**Tabelle 6:** Univariate Analyse von potenziellen Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv - Anfallstypen

Variable		Gesamt n=409	Anfallsfreiheit n=277	Anfalls- rezidiv n=132	p- Wert <sup>‡</sup>
Anfallstypen vor Studie	1	339	241	100	<b>,006</b>
	≥2	68	335	31	
	k.A.	2	1	1	
Anfallstypen vor Studie <sup>‡</sup>	EFM	21	10	11	,043
	EFNM.	22	10	12	,022
	KF	83	42	41	<b>&lt;0,001</b>
	sGTKA	169	119	50	,329
	pGTKA	162	121	41	,015
	PGM	13	6	7	,091
	PGA	5	3	2	,710

<sup>‡</sup>Chi-Quadrat nach Pearson: 2-seitig; n=Anzahl.

Patienten ohne Anfallsrezidiv (MW 40,54 Jahre, SD±18,755) waren im Durchschnitt signifikant älter, als Patienten mit einem Rezidiv (MW 36,12; SD±17,38;  $p=0,020$ , siehe Tabelle 7). Im Trend hatten Patienten mit längerer Erkrankungsdauer bei Einschluss in die Studie ( $p=0,058$ ) sowie Patienten mit einer positiven Familienanamnese ein größeres Risiko für ein Anfallsrezidiv ( $p=0,091$ ).

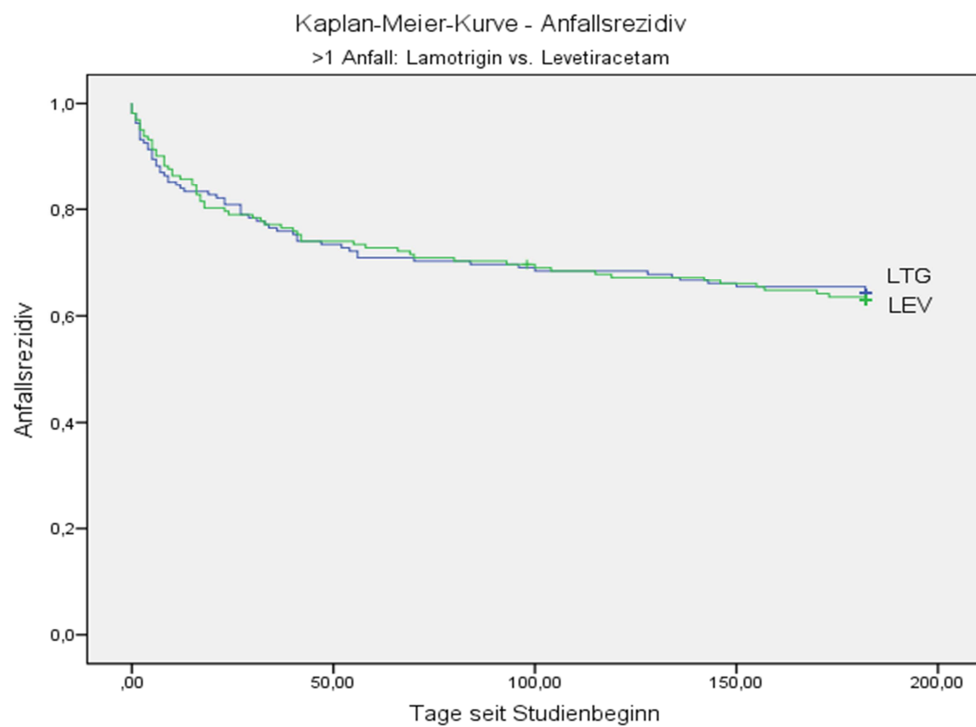
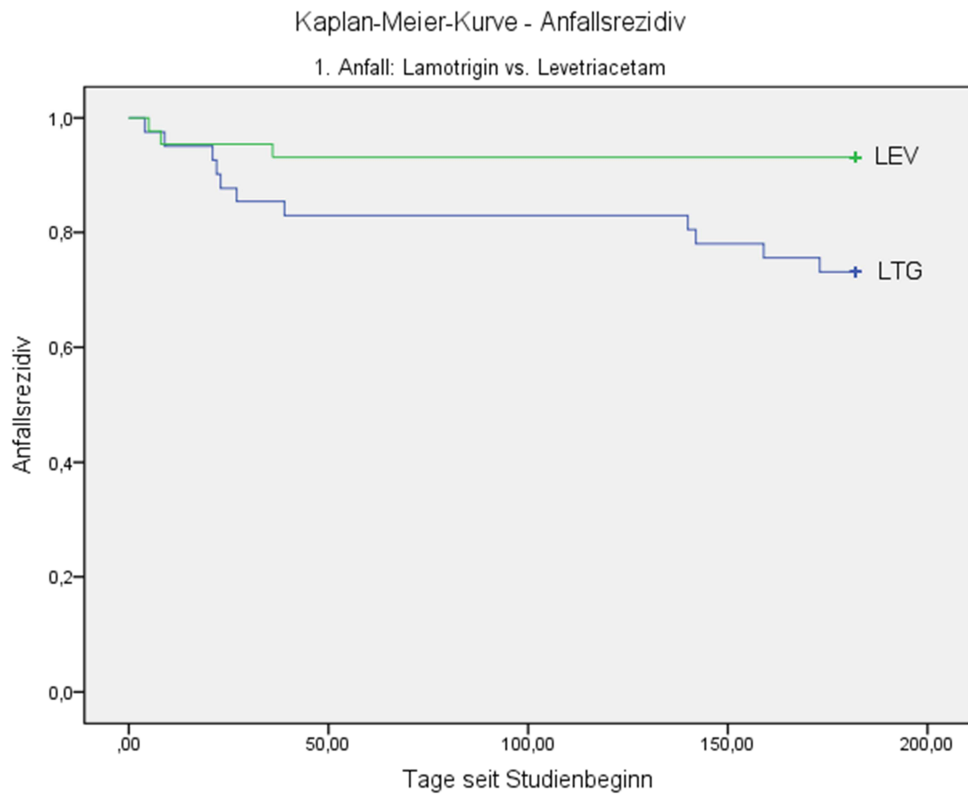
Das Geschlecht, das Epilepsiesyndrom, sekundär generalisiert tonisch klonische Anfälle, primär generalisierte myoklonische Anfälle, Absencen, sowie das Gewicht der Patienten prädizierten kein Anfallsrezidiv. Ein auffälliger Befund in der neurologischen Untersuchung zeigte ebenso keine Assoziation mit einem Anfallsrezidiv, wie Patienten, die unter einer Parese litten (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 7:** Univariate Analyse von potenziellen Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv - Gewicht, Alter, Erkrankungsdauer (MW±SD)

	Nein	Ja	p-Wert <sup>#</sup>
Gewicht [kg] <sup>‡</sup>	75,60±17,15	73,91±16,90	,351
Alter [Jahre]	40,54±18,75	36,12±17,38	,020
Erkrankungsdauer <sup>#</sup>	33,36±69,24	52,25±103,35	,058

<sup>‡</sup>bei zwei Patienten fehlende Angaben <sup>#</sup>T-Test: 2-seitig für unabhängige Stichproben. <sup>#</sup>Zeitliche Differenz zwischen dem ersten und letzten epileptischen Anfall vor Studieneinschluss in Monaten.

Zudem wurde die Wirksamkeit der antikonvulsiven Therapie speziell für das Kollektiv der Patienten mit nur einem epileptischen Anfall vor der Studie untersucht. Es zeigte sich dabei ein unterschiedliches Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie. Patienten, die nach einem ersten Anfall behandelt wurden, erlitten unter Lamotrigin (n=41) signifikant häufiger einen Rezidivanfall, als Patienten unter Levetiracetam (n=44;  $p=0,016$ ). Hatten die Patienten mindestens zwei Anfälle in der Vorgeschichte erlitten, so war dieser Unterschied nicht signifikant (LTG: n=162; LEV: n=162;  $p=0,817$ ). Dies wird nochmals in Abbildung 4 dargestellt. Zur Darstellung des Gesamtkollektivs sei auf die Publikation von Rosenow et al. 2012 verwiesen.



**Abb. 4:** Anfallsrezidiv im zeitlichen Verlauf in den Gruppen mit initial 1 Anfall und >1 Anfall. Vergleich von Lamotrigin und Levetiracetam.

#### 4.2.2 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Alle signifikanten ( $p < 0,05$ ) und im Trend signifikante Variablen ( $p < 0,10$ ) wurden in einem zweiten Schritt in eine multivariate Analyse eingeschlossen. Diese zeigte einen prädiktiven Wert der Variablen Familienanamnese, >1 Anfall vs. 1 Anfall vor der Studie, Gesamtanzahl der Anfälle vor der Studie, Anfallsfrequenzen ( $\geq 1$  Anfall pro Monat) und Anzahl der Anfallstypen vor der Studie. Die Anzahl der Anfälle vor Eintritt in die Studie wies dabei die größte Effektstärke auf. Die einzelnen Signifikanzniveaus und Effektstärken sind Tabelle 8 zu entnehmen.

**Tabelle 8:** Multivariate Analyse (MANOVA) potenzieller Prädiktoren für epileptische Anfälle während der Studie

Gruppen- faktor	Abhängige Variable	F	df1	df2	p-Wert	eta <sup>2</sup>
Anfallsrezidiv ja vs., nein*	Multivariate Analyse	5,235	10,0	345,0	<b>&lt;0,001</b>	,132
	Alter [Jahre]	2,763		1	,097	,008
	Familienanamnese	4,145		1	,043	,012
	1 Anfall vs. >1 Anfall	6,761		1	<b>,010</b>	,019
	Epilepsiesyndrom	3,711		1	,055	,010
	Anfallsanzahl	37,262		1	<b>&lt;0,001</b>	,095
	Anfallsfrequenz	8,667		1	<b>,003</b>	,024
	Anzahl Anfallstypen	10,172		1	<b>,002</b>	,028
	Erkrankungsdauer <sup>#</sup>	3,610		1	,058	,010
	AT: Einfach fokal	1,997		1	,158	,006
	AT: Einfach fokal mot.	7,124		1	<b>,008</b>	,020
	AT: Komplex fokal	11,26		1	<b>,001</b>	,031

<sup>a</sup>Exakte Statistik, df=Freiheitsgrade, eta<sup>2</sup>=Effektgröße, \*Wilks-Lambda,  
<sup>#</sup>Zeitliche Differenz zwischen dem ersten und letzten epileptischen Anfall vor Studieneinschluss in Monaten, AT=Anfallstyp.

### 4.3 Prädiktoren der Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patienten wurde durch den validierten Fragebogen QOLIE-10-P zur Ermittlung der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten erhoben<sup>33,38</sup>. Der Aufbau des Fragebogens, inklusive der einzelnen Teilbereiche und Effektskalen wurde in Kapitel 3.6 erläutert. Zur besseren Übersicht sind die Fragebögen im Anhang (Kapitel 8.3) dargestellt.

Eine Auswertung erfolgte durch Angabe der mittleren Gesamtpunktzahl. Diese liegt in einem Wertebereich zwischen 0 und 100, wobei der jeweils höhere Punktwert eine bessere Lebensqualität angibt<sup>33,34,100</sup>. Eine Auswertung der einzelnen Teilbereiche und Effektskalen wurde nicht durchgeführt, da diese anfälliger für Fehlwerte sind und auch Patienten mit einzelnen Fehlwerten in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Häufigkeit der Fehlwerte betrug 3,2%. Dementsprechend wurde für Teil A nur die mittlere Gesamtpunktzahl angegeben.

#### 4.3.1 Ergebnisse QOLIE-10-P – Teil A

Die Analysemethoden des Teil A des QOLIE-10-P Fragebogens sind unter Kapitel 3.6. und 3.8. beschrieben. Es wurde der Einfluss folgender potenzieller Prädiktoren untersucht: antikonvulsive Medikation (Lamotrigin und Levetiracetam), Anfallsrezidiv während der Studie, Diagnosestatus (Epilepsie vs. erster Anfall), Geschlecht (männlich und weiblich), Epilepsiesyndrom (fokal, generalisiert und unklassifiziert), Altersgruppen (<18 Jahre, 18 bis 59 Jahre, >59 Jahre), Begleiterkrankungen zu Beginn der Studie, neurologisches Defizit zu Beginn der Studie, Erkrankungsdauer (Zeit seit erstem Anfall) und unerwünschte Ereignisse bzw. Medikamentennebenwirkungen.

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Ergebnisse für jeden der genannten Faktoren getrennt aufgeführt. Mittelwerte und Standardabweichungen sind der Tabelle 10 im Anhang zu entnehmen. Abbildung 5 zeigt die Entwicklung der globalen Lebensqualität während der Studie von Visite 1 bis Visite 3 für das Gesamtkollektiv.

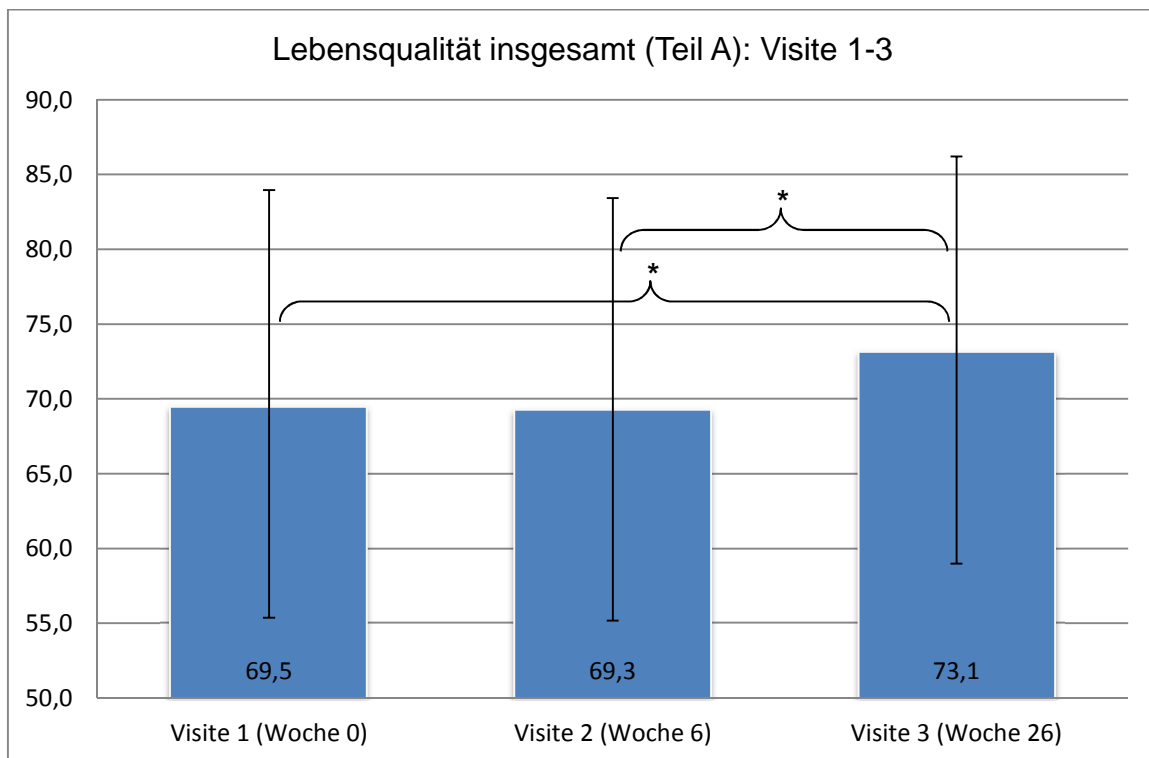


Abb. 5: Entwicklung der mittleren Lebensqualität aller Patienten gemessen am Teil A des Fragebogens QOLIE-10-P unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung.\* $p < 0,05$ .

#### 4.3.1.1 Medikation - Lamotrigin und Levetiracetam

Daten zur Entwicklung der globalen Lebensqualität, abhängig von den Therapiegruppen Lamotrigin ( $n=155$ ) und Levetiracetam ( $n=148$ ), lagen am Ende der Studie von insgesamt 303 (74%) Patienten vor. Von den restlichen 106 (26%) randomisierten Patienten konnte kein kompletter Datensatz über drei Visiten erhoben werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität zwischen den Therapiegruppen ( $F=1,238$ ,  $p=0,267$ ), jedoch eine Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt ( $F=15,779$ ,  $p < 0,001$ ). Die Post-Hoc Analyse erbrachte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zwischen Visite 2 und 3 ( $p < 0,001$ ). Die mittlere Lebensqualität während Visite 1 und 2 unterschied sich hingegen nicht ( $p=1,00$ ). Eine Interaktion der zwei Faktoren Visitenzeitpunkt und Therapiegruppe konnte ebenfalls ausgeschlossen werden ( $F=0,417$ ,  $p=0,641$ ).



Die subjektive Angabe von depressiven Nebenwirkungen ( $n=16$ ) unter medikamentöser Therapie zeigte keinen Einfluss auf die Lebensqualität ( $F=0,480$ ;  $p=0,489$ ).

#### 4.3.1.2 Anfallsrezidiv

Patienten mit einem Anfallsrezidiv gaben zu allen Visitenzeitpunkten eine signifikant schlechtere Lebensqualität, als anfallsfreie Patienten an ( $F=34,981$ ,  $p<0,001$ ). Ein Interaktionseffekt zwischen dem Zeitpunkt der Datenerhebung (Visite 1,2 oder 3) und dem Merkmal Anfallsrezidiv konnte nicht nachgewiesen werden ( $F=0,459$ ,  $p=0,615$ ). Die mittlere Lebensqualität war zum Zeitpunkt der Visite 3 signifikant besser, als im Vergleich zu Visite 1 und 2 ( $p<0,001$ ), unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit.

#### 4.3.1.3 Erster epileptischer Anfall versus > 1 Anfall

Patienten mit einem ersten Anfall hatten zu Beginn der Studie (Visite 1) eine bessere mittlere Lebensqualität, als Patienten mit mindestens zwei Anfällen. Ab Visite 2 zeigte sich jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied mehr.

Die Lebensqualität war damit abhängig von dem Messzeitpunkt ( $F=7,400$ ,  $p=0,001$ ), zeigte jedoch keine Interaktionen mit den Innersubjekteffekten ( $F=1,847$ ,  $p=0,162$ ). Die Post-hoc-Analyse erbrachte eine insgesamt signifikant bessere Lebensqualität bei Visite 3 im Vergleich zu den vorangehenden Messzeitpunkten ( $p=0,21$  für Visite 1, bzw.  $p<0,001$  für Visite 2).

#### 4.3.1.4 Erkrankungsdauer - Zeit seit dem ersten Anfall

Es wurde zusätzlich der Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Lebensqualität der Patienten untersucht. Die Erkrankungsdauer wurde in die drei Kategorien (A) Dauer bis sechs Monate ( $n=168$ ), (B) sieben Monate bis ein Jahr ( $n=33$ ) und (C) über ein Jahr ( $n=102$ ) eingeteilt.

Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen diesen drei Gruppen in der Lebensqualität ( $F=0,911$ ,  $p=0,403$ ). Die Lebensqualität besserte sich jedoch signifikant in allen Gruppen im Verlauf der Studie ( $F=12,340$ ,  $p=0,001$ ). Diese Verbesserung trat zwischen Visite 2 und Visite 3 auf ( $p<0,001$ ). Es zeigten sich keine Interaktionseffekte ( $F=0,335$ ,  $p=0,838$ ).

#### 4.3.1.5 Geschlecht

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die Lebensqualität während der Studie ( $F=1,096$ ,  $p=0,296$ ). Die Lebensqualität verbesserte sich im Verlauf der Studie geschlechtsunabhängig signifikant ( $F=16,466$ ,  $p<0,001$ , Post-hoc-Analyse Visite 3 zu Visite 1 oder 2:  $p<0,001$ ), ohne Nachweis eines Interaktionseffektes ( $F=1,412$ ,  $p=0,245$ ).

#### 4.3.1.6 Epilepsiesyndrom

Das Epilepsiesyndrom, unterteilt in die drei Klassen fokale ( $n=159$ ), generalisierte ( $n=105$ ) und unklassifizierte ( $n=37$ ) Epilepsien, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität ( $F=0,129$ ,  $p=0,879$ ). Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Untersuchungszeitpunkt konnte nachgewiesen werden ( $F=10,331$ ,  $p<0,001$ ). Die Lebensqualität war zum Zeitpunkt der Visite 3 in der Post-hoc-Analyse signifikant gebessert ( $p<0,001$  im Vergleich zu Visite 1 bzw. Visite 2). Eine Interaktion zwischen dem Zeitpunkt der Erhebung und dem Epilepsiesyndrom bestand nicht ( $F=0,572$ ,  $p=0,668$ ).

#### 4.3.1.7 Alter

Zwischen den Altersgruppen unter 18 Jahren, 18 bis 59 Jahren und 60 Jahre und älter unterschied sich die Lebensqualität nicht signifikant ( $F=2,118$ ,  $p=0,122$ ).

In allen drei Gruppen konnte jedoch ein signifikanter Anstieg der Lebensqualität im Verlauf der Studie ( $F=8,727$ ,  $p<0,001$ ) gezeigt werden. Visite 3 wies im Vergleich zu Visite 1 bzw. Visite 2 eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität ( $p<0,001$  bzw.  $p=0,002$ ) auf. Eine Interaktion zwischen den Innersubjekteffekten fand sich nicht ( $F=1,281$ ,  $p=0,278$ ).

#### 4.3.1.8 Begleiterkrankungen

Es wurde zusätzlich der Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Lebensqualität der Patienten untersucht. Begleiterkrankungen hatten einen signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität ( $F=5,459$ ,  $p=0,020$ ). Dennoch kam es auch hier in allen Gruppen zu einer Verbesserung im Verlauf der Studie ( $F=16,336$ ,  $p<0,001$ ). Diese Verbesserung trat zwischen Visite 2 und

Visite 3 auf ( $p < 0,001$ ). Es zeigten sich keine Interaktionseffekte ( $F = 0,723$ ,  $p = 0,474$ ).

#### 4.3.1.9 Neurologischer Untersuchungsbefund

Ein auffälliger neurologischer Untersuchungsbefund war mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert ( $F = 4,442$ ,  $p = 0,036$ ). Die Lebensqualität besserte sich jedoch signifikant im Verlauf der Studie ( $F = 14,959$ ,  $p < 0,001$ ). Diese Verbesserung trat zwischen Visite 2 und Visite 3 auf ( $p < 0,001$ ). Es fanden sich keine Interaktionseffekte ( $F = 0,567$ ,  $p = 0,552$ ).

#### 4.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse waren bei den Patienten mit einer schlechteren Lebensqualität im Verlauf der Studie assoziiert ( $F = 6,455$ ,  $p = 0,012$ ). In der Einzelanalyse der Visitenzeitpunkte zeigten sich ab Visite 2 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenfalls bestand eine Interaktion der Innersubjekteffekte Unerwünschtes Ereignis und Visitenzeitpunkt ( $F = 7,098$ ,  $p = 0,001$ ). Zwar unterschieden sich Visite 2 und 3 durch einen Anstieg der Mittelwerte signifikant von Visite 1 ( $p < 0,001$ ), jedoch war dieser Effekt weniger stark bei Patienten mit einem unerwünschten Ereignis ( $F = 13,617$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 4.3.1.11 Schrittweise lineare Regressionsanalyse – Teil A

Alle signifikanten Einflussvariablen auf die Lebensqualität in der RM-ANOVA wurden nochmals in eine schrittweise lineare Regressionsanalyse eingeschlossen und die Auswirkungen auf die Veränderung der Lebensqualität zu dem jeweiligen Visitenzeitpunkten analysiert. Die eingeschlossenen Variablen waren im Einzelnen: Anfallsrezidiv während der Studie, Diagnosestatus (Erster Anfall vs.  $>1$  Anfall), unerwünschte Ereignisse während der Studie, Begleiterkrankungen zu Beginn der Studie, neurologischer Untersuchungsbefund zu Beginn der Studie.

**Tabelle 11:** Schrittweise lineare Regressionsanalyse potenzieller Prädiktoren für die Lebensqualität in Abhängigkeit von den Visitenzeitpunkten V1-V3

**A: Modellzusammenfassung**

Visite	Variable	R	R <sup>2</sup>	SD	F	p
V1	Anfallsrezidiv	,243	,059	±14,0	18,935	<b>&lt;0,001</b>
	Diagnosestatus	,271	,073	±14,0	4,630	,032
	Begleiterkrankung	,301	,091	±13,9	5,684	,018
V2	Anfallsrezidiv	,295	,087	±13,5	28,712	<b>&lt;0,001</b>
	Unerw. Ereignis	,346	,120	±13,3	11,167	,001
V3	Anfallsrezidiv	,271	,073	±12,6	23,873	<b>&lt;0,001</b>

**B: Koeffizienten**

Visite	Variable	RK (β)	SD (β)	β	T	p-Wert	95% KI
V1	Anfallsrezidiv	-6,4	±1,7	-0,212	-3,773	<b>&lt;0,001</b>	-9,7 bis -3,1
	Diagnosestatus	-4,7	±2,0	-0,134	-2,384	0,017	-8,6 bis -0,8
	Begleiterkrankung	-3,8	1,6	-0,132	-2,384	0,018	-7,0 bis -0,7
V2	Anfallsrezidiv	-8,0	1,6	-0,271	-4,964	<b>&lt;0,001</b>	-11,1 bis -4,8
	Unerw. Ereignis	-6,0	1,8	-0,183	-3,342	<b>0,001</b>	-9,5 bis -2,5
V3	Anfallsrezidiv	-7,4	1,5	-0,271	-4,886	<b>&lt;0,001</b>	-10,3 bis -4,4

R, R<sup>2</sup>, F, RK, β, T=s. Kap. 4; SD= Standardabweisung, KI=Konfidenzintervall, Unerw. Ereignis=unerwünschtes Ereignis.

Es zeigte sich ein unterschiedlicher Einfluss der Variablen in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt auf die Lebensqualität.

Bei Visite 1 konnten 9,1% der Varianz der Lebensqualität durch ein späteres Anfallsrezidiv, den Diagnosestatus (ein Anfall vs. mehrere Anfälle), sowie Begleiterkrankungen erklärt werden. Alle anderen untersuchten Variablen hatten keinen entsprechenden Mehrwert in der Beurteilung der Einflussgrößen.

Bei Visite 2 konnten 12% der Varianz der Lebensqualität durch ein Anfallsrezidiv und unerwünschte Ereignisse während der Studie erklärt werden. Während die anderen Variablen keinen zusätzlichen Mehrwert erbrachten.

Bei Visite 3 konnte nur noch das Anfallsrezidiv als erklärende Variable für die Varianz der Lebensqualität identifiziert werden (R<sup>2</sup>=0,073).

Eine Übersicht der signifikanten Parameter ist in Tabelle 11 aufgeführt.

#### 4.3.2 Ergebnisse QOLIE-10-P – Teil B

Teil B beschreibt die Belastung der Lebensqualität der Patienten in Bezug auf die Epilepsie. Die Analysemethoden des Teil B des QOLIE-10-P Fragebogen (siehe auch Kapitel 3.6 und 8.3) sind unter 3.8.2 beschrieben. Wie bei Teil A untersuchten wir den Einfluss folgender potenzieller Prädiktoren: antikonvulsive Medikation (Lamotrigin und Levetiracetam), Anfallsrezidiv während der Studie, Diagnosestatus (Epilepsie vs. erster Anfall), Geschlecht (männlich und weiblich), Epilepsiesyndrom (fokal, generalisiert und unklassifiziert), Altersgruppen (<18 Jahre, 18 bis 59 Jahre, >59 Jahre), Begleiterkrankungen zu Beginn der Studie, neurologisches Defizit zu Beginn der Studie, Erkrankungsdauer (Zeit seit erstem Anfall) und unerwünschte Ereignisse bzw. Medikamentennebenwirkungen.

In allen untersuchten Gruppen kam es zu einer Verbesserung der Punktwerte im Verlauf der Studie ( $p < 0,001$ ). Die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen sind der Tabelle 12 im Anhang zu entnehmen.

Keinen signifikanten Einfluss auf die Belastung der Lebensqualität zeigten folgende Gruppen: Medikation ( $F=0,792$ ;  $p=0,374$ ), erster Anfall vor Studieneinschluss vs. mehrere Anfälle vor Studieneinschluss ( $F=2,623$ ;  $p=0,106$ ), Dauer der Erkrankung ( $F=0,3181$ ,  $p=0,703$ ), Geschlecht ( $F=0,075$ ;  $p=0,785$ ), Epilepsiesyndrom ( $F=1,736$ ;  $p=0,178$ ), die Begleiterkrankungen ( $F=2,214$ ,  $p=0,138$ ) und unerwünschte Ereignisse ( $F=3,074$ ;  $p=0,081$ ).

Dagegen waren ein Anfallsrezidiv während der Studie ( $F=11,306$ ;  $p=0,001$ ), ein mittleres Alter ( $F=3,517$ ;  $p=0,031$ ), sowie ein auffälliger neurologischer Untersuchungsbefund ( $F=4,442$ ,  $p=0,036$ ) prädiktiv für eine stärkere Belastung der Lebensqualität durch die Epilepsie.

Insgesamt wurde die Belastung zu Beginn mit mäßig bis leichtgradig („etwas“) (50-75 Punkte), zum Ende der Studie mit leichtgradig bis gar nicht (75-100 Punkte) angegeben, ausgenommen die Gruppe der Patienten mit einem Anfallsrezidiv. Diese schätzte die Belastung weiterhin als mäßig bis leichtgradig („etwas“) ein.

#### 4.3.3 Ergebnisse QOLIE-10-P – Teil C

Die Bedeutung der einzelnen Teilbereiche (A) Energie, (B) Gefühlszustand, (C) tägliche Aktivität, (D) geistige Aktivität, (E) Auswirkungen des Medikamentes, (F) Sorgen wegen der Anfälle, (G) Lebensqualität insgesamt für den Patienten wurde in Teil C ermittelt.

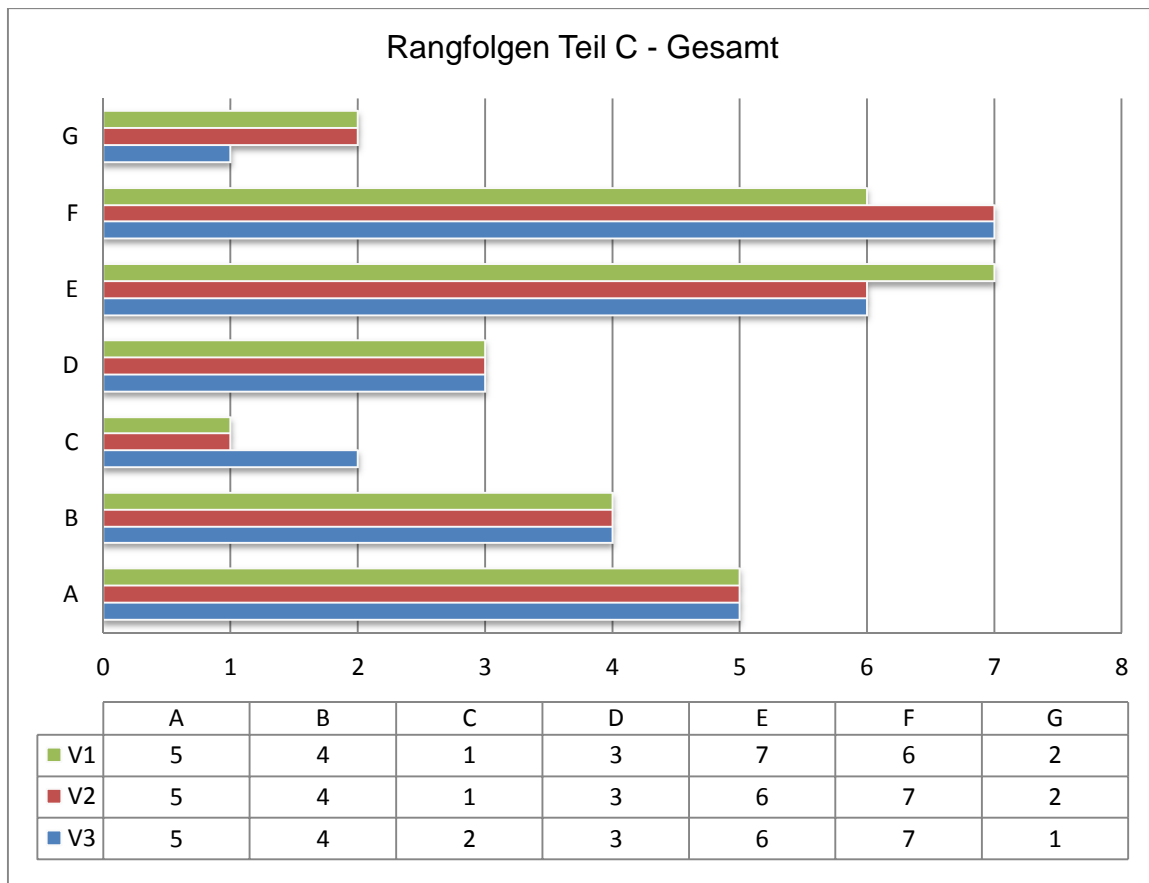
Alle Patienten gaben unabhängig von den untersuchten einzelnen Prädiktoren die (F) Sorgen um die Anfälle und die (E) Auswirkungen der Medikation als wichtigste Teilbereiche hinsichtlich der Epilepsie und Lebensqualität an.

Während zu Beginn der Studie die Angst vor Auswirkungen durch die Medikamente als am bedeutsamsten erachtet wurde, waren im späteren Verlauf die Sorgen vor Anfällen für die Patienten relevanter. Energie oder Müdigkeit bzw. der Gefühlszustand nahmen bei allen Visiten eine mittlere Rangfolge ein.

Der Beeinflussung der täglichen Aktivitäten, der geistigen Aktivität sowie der Lebensqualität insgesamt wurde hingegen während der ganzen Studiendauer eine deutlich geringere Bedeutung zugemessen.

Relevante Unterschiede in der Bewertung konnten dabei in der differenzierten Betrachtung der potenziellen Einflussfaktoren antikonvulsive Medikation (Lamotrigin und Levetiracetam), Anfallsrezidiv während der Studie, 1 Anfall vs. >1 Anfall, Geschlecht (männlich und weiblich), Epilepsiesyndrom (fokal, generalisiert und unklassifiziert), Altersgruppen (jünger 18 Jahre, 18 bis 59 Jahre, 60 und älter), Begleiterkrankungen zu Beginn der Studie, neurologisches Defizit zu Beginn der Studie, Erkrankungsdauer und unerwünschte Ereignisse bzw. Medikamentennebenwirkungen nicht gefunden werden. Die einzelnen Rangfolgen von Visite 1 bis 3 für das Gesamtkollektiv sind im Folgenden grafisch dargestellt (siehe hierzu auch Abbildung 6).

Die Ergebnisse zu den einzelnen o.g. Untergruppen sind gesondert in den Tabellen 13-15 im Anhang getrennt nach den Visitenzeitpunkten 1, 2 und 3 aufgeführt.



**Abb. 6:** Durchschnittliche Rangfolgen der einzelnen Teilbereiche (A) Energie, (B) Gefühlszustand, (C) tägliche Aktivität, (D) geistige Aktivität, (E) Auswirkungen des Medikamentes, (F) Sorgen wegen der Anfälle und (G) Lebensqualität insgesamt während der Visiten 1-3. Der Wert 7 entspricht dabei der höchsten, Wert 1 der niedrigsten Bedeutung des jeweiligen Teilbereiches für den Patienten.

## 4.4 Unerwünschte Ereignisse und deren Einflussfaktoren

Der Einfluss der unerwünschten Ereignisse auf die Lebensqualität ist in Kapitel 4.3.1.10 beschrieben. Zusätzlich dazu führten wir eine Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse durch.

Im Verlauf der Studie traten insgesamt 1423 unerwünschte Ereignisse bei 294 Patienten auf. Davon wurde 831 als leichtgradig, 440 als mittelgradig und 136 als schwerwiegend eingeordnet. Zu 16 unerwünschten Ereignissen lagen diesbezüglich keine Angaben vor. Die Rate an unerwünschten Ereignissen war in den Therapiearmen Lamotrigin (n=735) und Levetiracetam (n=667) identisch ( $p=0,912$ ). Signifikant häufiger wurde ein möglicher bis gesicherter Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse mit der Studienmedikation bei Patienten mit Levetiracetam angegeben ( $p<0,001$ ). Im Rahmen der Studie wurden keine Todesfälle berichtet. Ein Status epilepticus trat einmal, eine Anfallsserie dreimal unter LEV, jedoch nicht unter LTG auf ( $p=0,034$ ).

Es zeigte sich keine Korrelation der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse mit der Altersgruppe ( $p=0,891$ ), der Diagnose einer Epilepsie im Vergleich zu einem ersten Anfall ( $p=0,369$ ) oder dem Auftreten von generalisiert tonisch klonischen Anfällen während der Studie ( $p=0,085$ ). Zudem hatte das Gewicht keinen Einfluss auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse ( $p=0,639$ ).

Dagegen war die Summe unerwünschter Ereignisse pro Person bei Patienten mit einem Anfallsrezidiv ( $p=0,031$ ), weiblichem Geschlecht ( $p=0,011$ ) und einer fokalen im Vergleich zu einer generalisierten Epilepsie ( $p=0,015$ ) signifikant erhöht. Zu beachten ist dabei die höhere Gesamtdosis der Patienten mit einem Anfallsrezidiv in beiden Therapiegruppen ( $p$  jeweils  $<0,05$ ).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse während der Studie waren Infektionen (n=123), Kopfschmerzen (n=103), sowie Müdigkeit (n=100), gefolgt von Schwindel (n=74) und Schlafstörungen (n=55). Müdigkeit ( $p<0,001$ ) und Aggressionen ( $p=0,005$ ) traten in der Therapiegruppe Levetiracetam signifikant häufiger auf, als in der Therapiegruppe Lamotrigin (s. Tabelle 16). Darüber hinaus unterschieden sich die unerwünschten Ereignisse nicht signifikant zwischen den beiden Therapiegruppen.



**Tabelle 16:** Einflussfaktoren auf unerwünschte Ereignisse während der Studie

	Variable	Patienten (n)	UE/Person (n)	p-Wert
Medikation	LTG	203	3,31±4,428	,756 <sup>‡</sup>
	LEV	206	3,18±3,721	
Anfallsrezidiv	Nein	277	2,94±3,989	,031 <sup>‡</sup>
	Ja	132	3,89±4,215	
Epilepsie vs., Erster Anfall	1, Anfall	85	3,62±4,480	,369 <sup>‡</sup>
	Epilepsie	324	3,14±3,973	
Geschlecht	M	215	2,75±3,692	,011 <sup>‡</sup>
	W	194	3,79±4,422	
Alter	<18	35	3,14±3,599	,891 <sup>§</sup>
	18-59	306	3,21±4,117	
	≥60	68	3,46±4,209	
Epilepsie- syndrom	Fokal <sup>‡</sup>	210	3,76±4,512	,015 <sup>§</sup>
	Generalisiert <sup>‡</sup>	143	2,48±3,342	
	Unklassifiziert	53	3,38±3,938	

<sup>‡</sup>T-Test: 2-seitig für unabhängige Stichproben, <sup>§</sup>Einseitige ANOVA, kombiniert, MW: Mittelwert, <sup>‡</sup>In der Post-hoc-Analyse signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fokale und generalisierte Epilepsie (p=0,011).

**Tabelle 17:** Unerwünschte Ereignisse während der Studie (Vgl. auch Rosenow et al. 2012)<sup>92</sup>

Unerwünschtes Ereignis	LEV (n)	LTG (n)	Gesamt (n)	p-Wert <sup>‡</sup>
Müdigkeit	67	33	100	<b>&lt;0,001</b>
Kopfschmerzen	47	56	103	0,426
Schwindel	35	39	74	0,710
Infektion	66	57	123	0,321
Schlafstörung	22	33	55	0,155
Aggression	18	5	23	<b>0,005</b>
Depression	10	6	16	0,292
Asthenie	10	8	18	0,599
Hautausschlag	9	19	28	0,065
Erbrechen	9	19	28	0,065
Diarrhoe	6	10	16	0,338
Tremor	6	15	21	0,054

<sup>‡</sup>Chi-Quadrat nach Pearson. In der Hauptpublikation wurde der exakte Test nach Fisher angewendet.

## 4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

### 4.5.1 Allgemeine Merkmale

Es wurden 409 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Zwischen den Therapiegruppen Lamotrigin und Levetiracetam zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Merkmale Geschlecht, Alter, Gewicht, Diagnosestatus (Epilepsie vs. erster Anfall), Epilepsiesyndrom, Familienanamnese, Erkrankungsdauer, Anzahl der vorangegangenen Anfälle, Anzahl der Anfallstypen und Art der Anfallstypen. Die Randomisierung war damit erfolgreich. Es bestand kein Ungleichgewicht zwischen den beiden Therapiegruppen.

### 4.5.2 Anfallsrezidiv

Insgesamt kam es bei 132 Patienten zu einem Anfallsrezidiv während der Studie. Die Zeit bis zum ersten Anfallsrezidiv und die mittlere Anzahl der Anfälle pro Person unterschieden sich nicht zwischen den Therapiegruppen Lamotrigin und Levetiracetam.

In der univariaten Analyse traten Anfallsrezidive signifikant häufiger bei Patienten mit zuvor zwei und mehr Anfällen, mehreren Anfallstypen sowie einfach und komplex fokalen Anfällen vor der Studie auf. Patienten mit einem Anfallsrezidiv waren im Schnitt jünger, als Patienten ohne Anfallsrezidiv.

Zudem zeigten Patienten mit nur einem vorangegangenen epileptischen Anfall unter einer antikonvulsiven Therapie mit Levetiracetam eine geringere Rezidivrate, als Patienten mit Lamotrigin. Diese unterschied sich jedoch nicht signifikant im direkten Vergleich mit Patienten mit zwei vorangegangenen Anfällen.

Die multivariate Analyse zeigte bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese, mehreren Anfällen und mehreren Anfallstypen vor der Studie signifikant häufiger ein Anfallsrezidiv. Ein Zusammenhang mit dem Alter konnte nicht bestätigt werden. Bei Patienten mit primär generalisiert tonisch klonischen Anfällen kam es dagegen signifikant seltener zu einem Anfallsrezidiv

im Vergleich zur restlichen Studienpopulation und konnte somit als positiver Prädiktor für Anfallsfreiheit identifiziert werden.

#### 4.5.3 Lebensqualität

In der RM-ANOVA zeigte sich unabhängig von den überprüften potenziellen Prädiktoren eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf der Studie.

Weitere positive Prädiktoren waren eine anhaltende Anfallsfreiheit, ein einzelner epileptischer Anfall vor Randomisierung, ein fehlendes neurologisches Defizit, eine fehlende Begleiterkrankung und ausbleibende unerwünschte Ereignisse während der Studie.

In der multiplen Regressionsanalyse wurde der Faktor Anfallsrezidiv als stärkster unabhängiger Prädiktor für eine Verschlechterung der Lebensqualität ermittelt. Abhängig von den Erhebungszeitpunkten hatten zudem der Diagnosestatus und Begleiterkrankungen zu Beginn der Studie sowie unerwünschte Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Visite 2 unabhängig voneinander einen signifikant negativ prädiktiven Wert für die Lebensqualität.

Bei der Gewichtung aller Subskalen (Teil B) wies die mittlere Altersgruppe (18-59 Jahre) eine signifikant stärkere Belastung der Lebensqualität durch die Epilepsieerkrankung auf. Ebenso gaben Patienten mit einem Anfallsrezidiv und Patienten mit einem neurologischen Defizit eine stärkere Belastung der Lebensqualität an.

Alle untersuchten Patientengruppen werteten die Sorgen um Anfälle, sowie mögliche Auswirkungen der Medikation als wichtigstes Kriterium zur Beurteilung der Lebensqualität (Teil C).

#### 4.5.4 Unerwünschte Ereignisse

Die Therapiegruppen Lamotrigin und Levetiracetam unterschieden sich nicht in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse. Kam es zu unerwünschten Ereignissen, so wurde in der Therapiegruppe Levetiracetam signifikant häufiger ein möglicher bis gesicherter Zusammenhang mit der Studienmedikation durch den Studienarzt angegeben.

Signifikant häufiger traten zudem unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit einem Anfallsrezidiv, mit weiblichem Geschlecht und fokalen Epilepsien auf. Unter Levetiracetam wurden vermehrt Müdigkeit und Aggressionen berichtet.

## 5 Diskussion

### 5.1 Studienpopulation

#### 5.1.1 Epidemiologie und Patientencharakteristika

In der vorliegenden Studie hatten 51% der Patienten eine fokale, 35% eine generalisierte und 13% eine unklassifizierbare Epilepsie. Diese Verteilung entspricht in etwa den Ergebnissen vorangegangener epidemiologischer Untersuchungen. In diesen werden fokale bei 47- 69%, generalisierte bei 12-33% und unklassifizierbare Epilepsiesyndrome bei 17-28% der Patienten berichtet<sup>53,59,84</sup>. Die Geschlechterverteilung in der aktuellen Untersuchung war ausgeglichen (m=53%, w=47%), was die bekannte Unabhängigkeit der Epilepsien vom Geschlecht unterstreicht.

Die Zahl der Neuerkrankungen ist abhängig vom Alter; bei Kindern und älteren Menschen über 60 Jahren ist sie am höchsten<sup>84</sup>. In vorliegender Studie waren Patienten im Alter zwischen dem 18. und 59. Lebensjahr mit einem Anteil von 75% aller Teilnehmer deutlich überrepräsentiert. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind daher vor allem auf dieses Patientenkollektiv zu beziehen. Gründe für den großen Anteil der 18-59 jährigen sind vor allem durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie gegeben. Die Studie wurde an Kindern ab dem 12. Lebensjahr durchgeführt. Die Altersgruppe der unter 18 jährigen ist damit nur unvollständig abgebildet. Zum anderen haben Epilepsien mit spätem Beginn häufig eine degenerative oder vaskuläre Ursache, die durch mögliche einhergehende kognitive und körperliche Einschränkungen unter Umständen gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen und somit die geringere Rate an Patienten in dieser Altersgruppe erklären könnten.

Eine positive Familienanamnese für eine Epilepsie berichteten 17% der Patienten. Dies entspricht der zu erwartenden Häufigkeit bei erwachsenen Patienten und ist vergleichbar mit den Ergebnissen vorangegangener Studien<sup>93,102</sup>.

In Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden Epilepsiesyndrom kann die Rate von familiären Epilepsien jedoch deutlich differieren. Die Beurteilung der

Ergebnisse wird durch die fehlende Spezifikation des Verwandtheitsgrades bei der Erhebung der Daten eingeschränkt.

Die Diagnose eines ersten unprovokierten epileptischen Anfalls mit relevantem Rezidivrisiko wurde bei 87 Patienten (21%) gestellt. In der Literatur wird der Anteil mit 19% bis 48%, bezogen auf die Patienten, die sich bei einem Arzt vorstellen, angegeben<sup>31,59,84</sup>. Olafsson et al. und die CAOLE-Studie gaben eine doppelt so hohe Inzidenz dieser Patienten an, als in unserer Studie zu finden. In der Vergangenheit wurden die Ergebnisunterschiede mit den unterschiedlichen Strukturen des medizinischen Versorgungssystems in verschiedenen europäischen Ländern erklärt<sup>84</sup>. Wie in der vorliegenden Studie wurden auch in diesen Studien akute symptomatische Anfälle aus der Analyse ausgeschlossen, da diese eine eigene Entität mit niedrigerem Rezidivrisiko darstellen<sup>15</sup>, was somit keine hinreichende Erklärung für die differenten Raten ist.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren im Durchschnitt 21,96 Anfälle (SD±97,52, Median 2,00) pro Patient aufgetreten. Die Zeit zwischen dem ersten epileptischen Anfall und der Randomisierung lag im Mittel bei 39,46 Monaten (SD±82,16, Median 4,00). Dies überrascht zunächst, da es sich um eine Studie der initialen Monotherapie bei Epilepsiepatienten handelt und man deswegen eine kürzere Erkrankungsdauer bzw. eine niedrigere initiale Anfallsanzahl erwarten würde. Eine Erklärung könnte sein, dass auch Patienten mit einer bereits begonnen antikonvulsiven Therapie eingeschlossen wurden, wenn deren Initiierung nicht länger als vier Wochen zurücklag, was sowohl eine Erhöhung der Erkrankungsdauer, als auch der Anfallshäufigkeiten vor der Studie erwarten lässt. Betroffen waren davon allerdings nur 48 Patienten (entspricht 11%).

Darüber hinaus könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass auch heute noch Defizite in der ärztlichen Versorgung der Patienten bestehen und diese häufig zu spät einer adäquaten Diagnostik und Diagnosestellung zugeführt werden.

Einen Einfluss der Anfallstypen auf die Zeitspanne bis zur Initiierung der antikonvulsiven Therapie konnten wir nicht nachweisen.

## 5.2 Prädiktoren epileptischer Anfallsrezidive

### 5.2.1 Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv

Basierend auf den Angaben in der Literatur analysierten wir in dieser Studie mögliche Prädiktoren für ein Anfallsrezidiv.

Es wurden bisher mehrere Studien zur Prognose der Epilepsie nach einem ersten unprovozierten Anfall bzw. einer beginnenden Epilepsie an Erwachsenen und Kindern durchgeführt<sup>18,61</sup>. Als eine der wichtigsten Untersuchungen ist die MESS- (Multicentre trial of Early Epilepsy and Single Seizures) Studie hervorzuheben<sup>61</sup>. Diese untersuchte den Einfluss einer sofortigen im Vergleich zu einer späteren Behandlung von Patienten mit einem ersten epileptischen Anfall bzw. einer beginnenden Epilepsie. An 1443 Patienten aus 13 Ländern wurde die Anzahl der epileptischen Anfälle bei Vorstellung, das Vorliegen eines neurologischen Defizits bzw. Erkrankung, eine Lernbehinderung bzw. eine Entwicklungsverzögerung und ein spezifisch verändertes EEG mit Nachweis epilepsietypischer Potenziale als Prädiktoren für weitere epileptische Anfälle identifiziert. Daraus wurde ein prognostischer Index entwickelt, aus dem ein niedriges, mittleres oder hohes Risiko zukünftiger Anfälle abgeleitet werden konnte<sup>61</sup>. In einer weiteren Analyse von 13 Studien konnten als unabhängige Faktoren für ein Anfallsrezidiv fokal beginnende Anfälle, ein verändertes EEG und neurologische Auffälligkeiten identifiziert werden<sup>18</sup>. Dagegen fanden Hauser et al. keinen Zusammenhang zwischen neurologischen Defiziten, EEG-Auffälligkeiten oder dem Anfallstyp und einem Anfallsrezidiv bei Patienten die nach einem zweiten epileptischen Anfall antikonvulsiv behandelt wurden<sup>52</sup>.

Zahlreiche weitere Studien zur Pharmakoresistenz bei Epilepsiepatienten wurden durchgeführt, um Faktoren für ein mangelndes Ansprechen der Medikation bzw. die Entwicklung einer schwer behandelbaren Epilepsie zu identifizieren<sup>23,24,44,65</sup>. Hierbei wurden das Alter bei Beginn der Erkrankung, die Dauer der Epilepsie, das Epilepsiesyndrom, die zugrundeliegende epileptogene Läsion bzw. Pathologie, Anzahl und Art der Anfallstypen, Anzahl der bisher eingenommenen Antikonvulsiva, der EEG-Befund, das Auftreten eines Status

epilepticus, frühkindliche Schädigung und mentale Retardierung als mögliche Prädiktoren für eine Pharmakoresistenz identifiziert<sup>24,44</sup>.

Von uns nicht untersucht wurden der genaue Einfluss spezifischer EEG-Veränderungen und die zugrunde liegende epileptogene Läsion. Mental retardierte Patienten nahmen ebenfalls nicht an der Studie teil.

In der univariaten Analyse zeigten die vorangegangene Anfallsanzahl, die initiale Anfallsfrequenz, die Diagnose einer Epilepsie, das Vorliegen mehrerer Anfallstypen, sowie einfach und komplex fokale Anfälle eine Assoziation mit einem Anfallsrezidiv. In der multivariaten Analyse zeigte sich zusätzlich ein Zusammenhang mit der Familienanamnese.

Im Folgenden wird auf die einzelnen Ergebnisse eingegangen und deren Bedeutung diskutiert.

#### 5.2.1.1 Anfallsanzahl und -frequenz vor der Studie

Frühere Studien zeigen, dass die Zahl der Anfälle vor Beginn der antikonvulsiven Therapie der wichtigste prognostische Marker für ein erneutes Anfallsrezidiv unter der antikonvulsiven Therapie, aber auch für die Entwicklung einer schwer behandelbaren Epilepsie ist<sup>55,65</sup>. Dies gilt sowohl beim Vergleich der Anfallsanzahl insgesamt, als auch beim Vergleich der Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie mit den Patienten mit einem ersten epileptischen Anfall und einem erhöhten Rezidivrisiko. Darüber hinaus zeigt in unserer Studie die Anfallsfrequenz einen prädiktiven Wert für ein Rezidiv, wenn diese bei mindestens einem Anfall pro Monat liegt.

Wir haben mit dem Einschluss von Patienten nach einem ersten epileptischen Anfall und einem bestehenden Rezidivrisiko einen pragmatischen Ansatz gewählt. LaLiMo ist damit die erste medikamentöse Vergleichsstudie, die dem 2005 von Fisher et al.<sup>43</sup> veröffentlichten Vorschlag der ILAE und dem IBE zur neuen Definition des Begriffes der Epilepsie Rechnung trägt. Dieser Vorschlag wurde kontrovers diskutiert und hat letztendlich zu einer Neubestimmung der Diagnosekriterien einer Epilepsie geführt<sup>4,7,14,43,47</sup>. Er trägt der täglichen klinischen Praxis Rechnung. Wenn ein entsprechendes Rezidivrisiko vorliegt, sollte frühzeitig auch mit einer antikonvulsiven Therapie begonnen werden. Hauptkritik an der neuen Definition ist die Gefahr einer „Überbehandlung“ und



vorschnellen Stigmatisierung nach einem ersten Anfall. Dies betrifft z.B. die akut symptomatischen Anfälle, die in kurzem zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten Hirnschädigung auftreten. Diese zeichnen sich durch ein deutlich geringeres Rezidivrisiko aus, als unprovokierte Anfallsereignisse<sup>15</sup>. Auch gutartige Anfallssyndrome wie Fieberkrämpfe sind nur bei einem kleinen Teil der Patienten (ca. 13%) mit einer späteren Epilepsie assoziiert und bedürfen keiner dauerhaften antikonvulsiven Therapie<sup>13</sup>. Andererseits ist eine rasche Anfallskontrolle wichtig, um eine frühzeitige Mobilität, Wiedereingliederung des Patienten in den Beruf, Kostensenkung und Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen<sup>85,101</sup>. Beispielhaft sei darauf hingewiesen, dass Patienten mit Kavernom-assoziierten Anfällen ein Rezidivrisiko von bis zu 94% nach einem ersten epileptischen Anfall aufweisen und damit nach einem ersten Anfall bei diesen Patienten die Therapieindikation besteht<sup>60</sup>. Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass eine frühe medikamentöse Behandlung die langfristige Remissionsrate im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn verbessert<sup>75,83</sup>. Problematisch ist darüber hinaus, dass Kriterien zur Bezifferung des Rezidivrisikos in oben genannter Epilepsiedefinition der ILAE und des IBE nicht präzisiert sind. Es wird lediglich von einer “enduring alteration of the brain that increases the likelihood of future seizures” gesprochen<sup>43</sup>. Gerade aufgrund einer solch unscharfen Definition ist es wichtig frühzeitig Kriterien zur Identifikation des Rezidivrisikos festzulegen. Für die Gruppe der Patienten mit einem ersten Anfall konnte in unserer Studie ein signifikant niedrigeres Anfallsrisiko, als für Patienten mit 2 oder mehr Anfällen nachgewiesen werden (17% vs. 36%). Bei dem direkten Vergleich von Patienten mit nur einem vorherigen Anfall bzw. zwei vorherigen Anfällen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anfallsrezidivrate (17% vs. 20,5%). Erst Patienten mit drei bis vier vorangegangenen Anfällen wiesen ein signifikant höheres Rezidivrisiko auf, als Patienten mit nur einem Anfall (17% vs. 31,4%). Das heißt, wenn Risikofaktoren für ein erneutes Rezidiv sorgfältig definiert werden, wie in unserer Studie, so ist eine frühe antikonvulsive Therapie gerechtfertigt und eine „Überbehandlung“ wird, trotz nur einem stattgehabten epileptischen Anfall, vermieden. Die definierten Risikofaktoren in unserer Studie

waren eine fokale Anfallssymptomatik, eine epileptogene Läsion im MRT oder ein pathologischer Befund im EEG<sup>62</sup>. Dabei ist hervorzuheben, dass bei Patienten mit einem pathologischen EEG auch Patienten mit fokalen, jedoch nicht epilepsietypischen Veränderungen eingeschlossen wurden. Dies ist eine Gruppe, die in o.g. MESS-Trial nicht berücksichtigt wurde, jedoch ebenfalls ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweist<sup>61,96,97</sup>.

Eine differenzierte Analyse der einzelnen Faktoren Anfallssemiologie, MRT und EEG war in unserer Studie nachträglich aufgrund fehlender spezifischer Daten nicht möglich und sollte bei zukünftigen Studien mit diesen Einschlusskriterien beachtet werden.

Unsere Ergebnisse sprechen ferner dafür in zukünftigen Studien eine Stratifizierung nach Patienten mit einem ersten Anfall (nach Fisher et al.<sup>43</sup>) vorzusehen (Vgl. auch hierzu Rosenow et al 2012<sup>92</sup>).

Wir konnten eine geringere Anfallsrezidivrate bei Patienten mit nur einem Anfall und einer Therapie mit Levetiracetam im Vergleich zu einer Therapie mit Lamotrigin nachweisen. Dieses könnte auf einen leichten Vorteil in der Wirksamkeit von Levetiracetam gegenüber Lamotrigin hinweisen, wenn nur eine geringe Rezidivrate bei den Patienten anzunehmen ist, sozusagen eine weniger „aktive“ Epilepsie vorliegt, bzw. auf einen stärkeren Einfluss der schnelleren Aufdosierungsgeschwindigkeit von Levetiracetam im Vgl. von Lamotrigin in diesem Kollektiv. Für eine differenziertere Betrachtung und Interpretation wären weitere multivariate Analysen in größeren Kollektiven nötig. Zudem ist das Ergebnis aufgrund der geringen Gruppengröße dieser Subpopulation in späteren Studien zu verifizieren.

#### 5.2.1.2 Anfallstypen

In der uni- und multivariaten Analyse zeigte sich abhängig von der Anzahl der Anfallstypen vor der Studie und der Art der Anfallstypen ein Einfluss auf das Anfallsrezidiv. Einfach und komplex fokal eingeleitete Anfälle waren signifikant häufiger mit einem Anfallsrezidiv assoziiert, während sich primär generalisiert tonisch klonische Anfälle durch eine signifikant bessere Prognose auszeichneten.

Vorangehende Untersuchungen zeigten sowohl eine verminderte Remissionsrate für Patienten mit fokal eingeleiteten Anfällen im Vergleich zu Patienten mit generalisierten Anfällen<sup>26,37</sup>, als auch einen fehlenden Einfluss darauf<sup>9,40,74</sup>. Gleiches gilt auch für den Einfluss des Anfallstyps auf ein Rezidiv, wenn nur ein erster unprovoked Anfall vorlag. Eine Metaanalyse von 13 Studien, die einen Zusammenhang eines Rezidivs mit partiell eingeleiteten Anfällen zeigte<sup>18</sup>, konnte in einer späteren Untersuchung an 407 Kindern nicht bestätigt werden<sup>96</sup>.

Patienten mit fokal eingeleiteten Anfällen leiden meist unter einer symptomatischen Epilepsie mit länger zurück liegender zerebraler Schädigung (sog. remote symptomatic epilepsy). In dieser Gruppe wurde ein erhöhtes Rezidivrisiko beschrieben<sup>17,55</sup>. Aufgrund fehlender spezifischer Dokumentation während unserer Studie kann die Rate der symptomatischen Epilepsien nicht genau angegeben werden. Dies erschwert die Interpretation der aktuellen Ergebnisse<sup>51</sup>.

In der vorliegenden Studie wiesen fokale Epilepsien an sich insgesamt keine höhere Rezidivrate auf. Auch hier ist die fehlende Kenntnis der Ätiologie in der Interpretation zu berücksichtigen.

Patienten mit nur milder Anfallsausprägung, wie z.B. kurzen Absencen, singulären Myoklonien oder auch komplex fokalen Anfällen stellen sich häufig erst im späteren Verlauf der Erkrankung vor, da die Anfälle initial mitunter als solche verkannt werden. Die initiale Anfallsfrequenz bzw. Anfallsanzahl wird bei diesen Patienten damit bei Beginn der medikamentösen Therapie häufig unterschätzt. Als drittes muss die geringe Gruppengröße der Patienten mit einfach fokalen Anfällen in der Studie bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden.

Die Assoziation der Anzahl der Anfallstypen mit einem Rezidiv könnte sich dadurch begründen, dass Patienten mit mehreren Anfallstypen eine initial höhere Anfallsanzahl aufwiesen. Die multivariate Analyse zeigte jedoch diesbezüglich keine Signifikanz.

#### 5.2.1.3 Familienanamnese

Die Familienanamnese zeigte in der multivariaten Analyse einen Einfluss auf das Anfallsrezidiv und war damit ein unabhängiger Prädiktor. Patienten mit einer positiven Familienanamnese waren häufiger von einem erneuten epileptischen Anfall während der Studie betroffen, als Patienten ohne erkrankte Verwandte. Dieses Ergebnis ist nur bedingt übertragbar und wird nicht durch Ergebnisse in der Literatur gedeckt<sup>16</sup>. Lediglich Hauser et al. fanden in einer 1990 veröffentlichten Studie einen Zusammenhang zwischen dem Anfallsrezidiv und der Familienanamnese<sup>54</sup>. Insbesondere die fehlende Spezifizierung des Verwandtheitsgrades muss als deutliche Einschränkung der Interpretierbarkeit der aktuellen Ergebnisse beachtet werden. Zwar weisen einige genetisch determinierte Epilepsiesyndrome mit strukturellen zerebralen Veränderungen eine hohe Rate an vererbaren und schwer behandelbaren Epilepsien auf<sup>49,98</sup>, diese sind jedoch häufig mit zusätzlichen neurologischen oder mentalen Defiziten assoziiert und zeichnen sich durch einen in der Regel frühen Beginn im Kindes- oder Jugendalter aus. Auch wenn keine genauere Spezifizierung der Epilepsiesyndrome bei der Datenerhebung vorgenommen wurde, so ist aufgrund der Ausschlusskriterien nicht davon auszugehen, dass Patienten mit solchen Epilepsiesyndromen in die Studie eingeschlossen wurden.

#### 5.2.1.4 Alter bei Studieneinschluss

Patienten mit einem Anfallsrezidiv waren im Mittel jünger, als Patienten ohne Anfallsrezidiv. Dieser Effekt war jedoch nur in der uni- und nicht in der multivariaten Analyse signifikant.

Wie bereits erwähnt ist in der Normalpopulation die Inzidenz von Epilepsien altersabhängig<sup>53,84</sup>. Die höchste Rate an Neuerkrankungen weisen Patienten ab dem 60. Lebensjahr auf. Ätiologisch unterscheiden sich diese Epilepsien deutlich von denen jüngerer Patienten. Sind bei den älteren Patienten vor allem vaskuläre oder neurodegenerative Erkrankungen ursächlich für die Epilepsie, so sind bei den jüngeren Erwachsenen vor allem vermutlich symptomatische (kryptogene) Ursachen oder Hirntumoren eine häufige Ursache neu aufgetretener Anfälle. Kinder dagegen sind vor allem von genetischen

(idiopathischen) oder vermutlich symptomatischen (kryptogenen) Epilepsien<sup>53,84</sup> mit häufig guter Prognose betroffen. Eine Ausnahme stellen die im ersten Lebensjahr begonnenen Epilepsien dar<sup>9,40,65,83</sup>, da es sich hierbei häufiger um schwere z.T. genetisch bedingte Epilepsiesyndrome handelt, die häufig mit anderen Komorbiditäten, wie z.B. einer mentalen Retardierung einhergehen. In der vorliegenden Studie sind Patienten unter 18 Jahre deutlich unterrepräsentiert, sie machen nur etwa 9% des Gesamtkollektivs (n=35) aus. Zudem wurden in dieser Gruppe nur 3 Patienten mit einem ersten Anfall eingeschlossen. Alle anderen Patienten erfüllen die Diagnose einer Epilepsie. Patienten über 59 Jahre (n=85) hatten in 29% einen ersten Anfall erlitten, während dies bei den jüngeren Erwachsenen nur 20% waren. Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Unterschiede in der initialen Anfallsanzahl in den jeweiligen Altersgruppen ausschlaggebend für den nur in der univariaten Analyse signifikanten Effekt sind.

#### 5.2.1.5 Neurologischer Untersuchungsbefund

Ein auffälliger neurologischer Untersuchungsbefund ist in vorangegangenen Untersuchungen als Risikofaktor für schwer behandelbare Epilepsien bzw. einen Rezidivanfall beschrieben worden<sup>16,61</sup>.

In der vorliegenden Studie wurde die Assoziation eines Anfallsrezidivs mit einer neurologischen Auffälligkeit im Untersuchungsbefund (s. hierzu auch Abschnitt 3.4.2), bzw. mit einer Parese, als sicheres Kriterium einer zerebralen Schädigung, untersucht. Es fand sich hierbei keine Assoziation mit einem erhöhten Anfallsrezidiv, wobei zum einen auf die kleine Gruppenstärke der von Paresen betroffenen Personen hingewiesen sei (n=15/409, 3,7%), die keine Verallgemeinerung dieses Ergebnisses zulässt und zum anderen sich Schwierigkeiten der Interpretation der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Definitionen und erhobenen Parameter bei der neurologischen Untersuchung in unserer und vorangehenden Studien ergeben<sup>16</sup>.

#### 5.2.1.6 Geschlecht

Das Geschlecht ist kein Prädiktor für ein Anfallsrezidiv. Dies deckt sich mit den bekannten Ergebnissen der Literatur<sup>16,18</sup>.

#### 5.2.1.7 Erkrankungsdauer

Auf die mittlere Erkrankungsdauer zwischen dem ersten Anfall und der Randomisation wurde bereits in Abschnitt 6.1.1. eingegangen. Diese betrug im Mittel 39,46 Monate ( $SD \pm 82,16$ ). Ein Zusammenhang mit einem Anfallsrezidiv konnte nicht nachgewiesen werden. Dies bestätigt vorangegangene Ergebnisse, die keine langfristig bessere Prognose bei einer frühen im Vergleich zu einer späteren medikamentösen Therapie fanden<sup>61,74</sup>.

#### 5.2.2 Limitationen

Es ergeben sich bei der Beurteilung der Prädiktoren eines Anfallsrezidivs einige Limitationen, die der festgelegten Dokumentation der Ergebnisse während der Studie geschuldet sind. So ist z.B. keine genaue Differenzierung der Ätiologie der neu diagnostizierten Epilepsie bzw. der epileptischen Anfälle möglich. Aussagen über das mögliche Vorliegen einer „remote symptomatic epilepsy“ wie in vorangehenden Abschnitten beschrieben sind damit nicht zu treffen.

Zudem wurden in der Dokumentation keine genauen Angaben zur Spezifizierung der Risikofaktoren für ein Anfallsrezidiv gemacht, wenn nur ein epileptischer Anfall bei Studieneinschluss vorlag. Für die Praxis wäre es hoch relevant ob und inwieweit die fokale Anfallssymptomatik, die fokale Läsion im MRT oder der pathologische EEG-Befund hier entscheidend in der Einschätzung des Rezidivrisikos war. Zwar bestehen hierzu vorangehende Untersuchungen<sup>62</sup>, jedoch wird weiterhin insbesondere bei der Beurteilung der EEG-Veränderungen diskutiert ob eine epilepsietypische Veränderung, oder aber auch schon jedwede andere fokale Veränderung im EEG einen erneuten Anfall prädisponiert.

Die Studienfallzahl errechnete sich aus dem primären Zielkriterium der Studie „Ermittlung des Anteils der Patienten, die nach 6 Wochen nach Therapiebeginn anfallsfrei sind im direkten Vergleich der Medikamente Lamotrigin und Levetiracetam“ (siehe hierzu auf Abschnitt 3.2) und war nicht zur Bestimmung möglicher Prädiktoren für Anfallsrezidive ausgelegt.

Dennoch ist das Ergebnis in vielen Fällen konkordant mit der Literatur und unterstreicht die Wichtigkeit der initialen Anfallsanzahl in der Beurteilung und Behandlung von Patienten, die sich mit einer neu diagnostizierten Epilepsie oder einem ersten Anfall zur weiteren Therapie vorstellen.

Der Einfluss von Fieberkrämpfen oder des Bewusstseinszustandes (wach vs. Schlaf) zum Zeitpunkt des ersten Anfalls sind nicht untersucht, da keine entsprechende Dokumentation vorlag. Die Ergebnisse in der Literatur sind hierzu widersprüchlich<sup>16</sup>. Das ebenfalls bei mentaler Retardierung beschriebene erhöhte Rezidivrisiko ist nicht untersucht worden, da diese Patienten nicht Teil der Studienpopulation waren.

## 5.3 Prädiktoren der Lebensqualität

### 5.3.1 Erhebungsinstrument Lebensqualitätsbogen QOLIE-10-P

Neben der Anfallskontrolle ist die Lebensqualität der Patienten der wichtigste Zielparameter in der Epilepsitherapie. Ist ein Patient unter der durchgeführten Therapie zwar anfallsfrei, jedoch z.B. aufgrund von medikamentösen Nebenwirkungen oder den Folgen eines epilepsiechirurgischen Eingriffes stark in der Lebensqualität eingeschränkt, ist das Behandlungsziel verfehlt. Es muss daher bei der Behandlung nicht nur eine möglichst gute Anfallskontrolle, sondern auch eine möglichst gute Lebensqualität der Patienten angestrebt werden. Dies wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend erkannt und hat dazu geführt, dass Lebensqualität ein wichtiges Zielkriterium in klinischen Therapiestudien geworden ist<sup>29</sup>.

Es sind bisher mehrere epilepsiespezifische Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität entwickelt worden. Diese unterscheiden sich in ihrem Umfang und der Zielpopulation in der Gruppe der Epilepsiepatienten<sup>29</sup>.

Der Fragebogen RAND 36-Item-Health Survey (SF-36) bildete die Grundlage für die Entwicklung des epilepsiespezifischen Fragebogens QOLIE-89 für Erwachsene (Quality of Life in Epilepsy Inventory)<sup>38</sup>. Daraus wurden kürzere Evaluationsbögen wie der QOLIE-31(-P) und der QOLIE-10(-P) entwickelt<sup>30-33</sup>. Weitere Adaptionen folgten mit dem QOLIE-AD-48 für Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 11 und 17 Jahren<sup>35</sup>.

Der Epilepsy-Surgery-Inventory (ESI-55), als spezifischer Fragebogen für epilepsiechirurgische Patienten und der NEWQOL (Quality of Life in Newly Diagnosed Epilepsy), als Fragebogen speziell für Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie, sind weitere Erhebungsinstrumente für wichtige Subpopulationen<sup>5,108</sup>.

Besonderheiten in der Evaluation der Lebensqualität bei Epilepsiepatienten ergeben sich daraus, dass diese nicht nur unter den direkten körperlichen Auswirkungen im Falle eines Anfalls, sondern auch unter den zum Teil weitreichenden sozialen Folgen ihrer Erkrankung leiden. Neben Einschränkungen in der Mobilität und den Arbeitsmöglichkeiten, führen auch



direkte Nebenwirkungen der Medikation und die sozialen Stigmata zu anhaltenden Restriktionen in der individuellen Lebensgestaltung<sup>11,33,38,68</sup>.

Daraus abgeleitet werden bei der Evaluation der Lebensqualität im Wesentlichen drei große Domänen erfasst: die körperliche Funktion, die soziale Funktion und die psychische Funktion<sup>11</sup>. Dementsprechend wurden in den Fragebögen mehrere Subskalen entwickelt, die diese Teilaspekte nochmals getrennt evaluieren. Die Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE) sind validierte Fragebögen, die neben dem WPSI (Washington Psychosocial Seizure Inventory), dem ESI-55 und der Liverpool-Batterie zur Anwendung in klinischen Studien zur Messung der Lebensqualität bevorzugt eingesetzt werden sollten<sup>67</sup>. In der vorliegenden Untersuchung wurde mit dem QOLIE-10-P Fragebogen ein kurzer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität benutzt, der als Screening-Instrument mit drei Domänen und sieben Subskalen entwickelt wurde<sup>29,32,33</sup>. Die personengewichtete Form QOLIE-10-P wurde zusätzlich um zwei Fragen erweitert, die sowohl eine Gewichtung einzelner Subskalen ermöglichen, als auch eine getrennte Auswertung zulässt<sup>31,100</sup>.

Der in dieser Studie verwendete QOLIE-10-P Fragebogen ist bisher in klinischen Studien wenig angewendet worden, da dieser in der Regel als Screening-Bogen zur Ermittlung der Lebensqualität angesehen<sup>69</sup> und folglich meist die längere und ausführlichere Version des QOLIE-31-Fragebogens bevorzugt wird<sup>64,100,109</sup>. Dennoch handelt es sich bei dem QOLIE-10-P um ein Instrument dessen Subskalen mit denen des QOLIE-31 korrelieren und der zudem durch den kleineren Umfang den Vorteil einer kürzeren Bearbeitungszeit beinhaltet<sup>33,36</sup>. Nachteil der personengewichteten Form sind die verschiedenen Auswerteverfahren. So können die einzelnen Teilabschnitte A, B und C sowohl getrennt voneinander, als auch zusammen ausgewertet werden, wobei dann Teil B und C zur Wichtung von Teil A herangezogen werden. Zudem gibt es keine etablierten Normwerte für die personengewichtete Form des QOLIE-10-P Fragebogens.

### 5.3.2 Prädiktoren der Lebensqualität

Wir konnten eine globale Verbesserung der Lebensqualität bis zur 26. Woche beobachten. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Resultaten vorangehender Untersuchungen<sup>48</sup>.

Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den Therapiearmen Lamotrigin und Levetiracetam fanden sich nicht. Beide Medikamente sind Vertreter der neuen Generation der Antikonvulsiva, die sich in der Regel durch ein geringes Interaktionspotenzial und weniger Nebenwirkungen als die „klassischen“ Präparate ausweisen. Es sind jedoch negativ psychotrope Effekte als Nebenwirkung von Levetiracetam bekannt<sup>6</sup>, die sich in einer vermehrten Rate an depressiven Symptomen und Aggressivität äußern. In unserer Studie konnten wir entsprechend eine höhere Rate an Aggressionen, jedoch keine höheren Raten an depressiven Nebenwirkungen nachweisen (Vgl. auch Rosenow et al 2012<sup>91</sup>).

Frühere Studien zeigten eine Beeinflussung der Lebensqualität durch die unterschiedlichen Nebenwirkungsraten der „neuen“ und der „alten“ bzw. „klassischer“ Antikonvulsiva<sup>45</sup>. Entsprechend konnten aufgrund guter Wirksamkeit und seltenerer Nebenwirkungen längere Retentionsraten bei Medikamenten der neuen Generation nachgewiesen werden<sup>76,77</sup>.

Unerwünschte Nebenwirkungen scheinen insbesondere zu Beginn der Monotherapie, während der Aufdosierungsphase für die Lebensqualität der Patienten relevant zu sein. Zu diesem Ergebnis kommen wir ebenfalls, was entsprechend in der schrittweisen linearen Regressionsanalyse zum Zeitpunkt der Visite 2 nachgewiesen werden konnte. Dieser Effekt ist jedoch passager, so dass ein entsprechend negativ prädiktiver Wert unerwünschter Nebenwirkungen schon zu Visite 3 nicht mehr nachzuweisen war. Dies spiegelt die Erfahrungen der täglichen Praxis und die Ergebnisse vorangehender Studien wider, die die Relevanz medikamentöser Nebenwirkungen insbesondere in der Aufdosierungsphase zeigen. Trotz initialer Nebenwirkungen kann im Verlauf eine verbesserte Verträglichkeit des Medikamentes erreicht werden. Ein vorschneller Wechsel auf ein zweites Präparat sollte daher vermieden und eine Adjustierung der

Aufdosierungsgeschwindigkeit und ggf. auch der initialen Zieldosis angestrebt werden.

Während der gesamten Studie war ein Anfallsrezidiv mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität assoziiert und zeigte den stärksten negativ prädiktiven Wert aller untersuchten Parameter auf. Dieses Ergebnis ist mit vorangehenden Studien vergleichbar und unterstreicht die Bedeutung der Anfallskontrolle für die Lebensqualität der Patienten<sup>48,85</sup>.

Patienten mit einem späteren Anfallsrezidiv wiesen schon vor Initiierung der initialen Monotherapie im Schnitt eine höhere Anfallsfrequenz und eine schlechtere Lebensqualität auf.

Im Vergleich der Gruppen „erster Anfall“ versus „mehrere Anfälle“ vor Studieneinschluss zeigt sich, dass die initial bessere Lebensqualität nach einem ersten Anfall nicht längerfristig anhält und sich der Gruppe der Patienten mit initial mehreren Anfällen annähert. Dieses Ergebnis deckt sich mit vorangehenden Untersuchungen<sup>58</sup> und wird dadurch gestützt, dass nach Initiierung der antikonvulsiven Therapie die Erkrankungsdauer keinen prädiktiven Wert mehr auf die Lebensqualität hatte.

In der aktuellen Studie konnte in der univariaten Analyse ein negativer Effekt eines neurologischen Defizits auf die Lebensqualität gezeigt werden. Dies ist vermutlich darauf zurück zu führen, dass Patienten mit Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung häufiger unter einer sog. „remote symptomatic epilepsy“ leiden, die wiederum mit höheren Anfallsfrequenzen assoziiert ist. Wie bereits erwähnt, wurde die genaue Ätiologie der Epilepsie in der Studie nicht standardmäßig dokumentiert, so dass eine Analyse unter Berücksichtigung dieses Faktors nicht möglich ist. Entsprechend konnten wir keinen prädiktiven Einfluss des Epilepsiesyndroms auf die Lebensqualität nachweisen.

Ebenfalls zeigte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität. Ergebnisse vorangehender Studien zeigen jedoch, dass ältere Erwachsene eine bessere Adaptation an die neuen Einschränkungen aufweisen, als junge Patienten<sup>27</sup>. Dies ist mitunter auf die gefestigte Position im Beruf und Sozialleben und später auf die verminderten Ansprüche an die Mobilität zurückzuführen und konnte in der getrennten Analyse des Teil B des

Fragebogens bestätigt werden. Junge Erwachsene im Alter zwischen 18 und 59 Jahren gaben eine stärkere Belastung auf die allgemeine Lebensqualität, sowie durch Sorgen vor Anfällen, Auswirkungen der Medikation, geistige Aktivität/Kognition, tägliche Aktivitäten/soziale Funktion, Gefühlszustand/emotionale Stabilität sowie Energie an, als Patienten mit einem Alter  $\geq 60$  Jahre.

Der Befund, dass die Lebensqualität unabhängig vom Geschlecht der Patienten zu werten ist, ist konsistent mit vorangehenden Untersuchungen.

Die Belastung durch Epilepsie auf die Lebensqualität wurde insgesamt als mäßig bis leicht („etwas“) beurteilt.

Überraschenderweise wurden von den untersuchten Patienten die Angst vor weiteren Anfällen und die Angst vor Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation als wichtigste Teilbereiche in Bezug auf die Epilepsie gewertet, wohingegen das soziale Leben, einschließlich Mobilität als deutlich unwichtiger eingestuft wurde. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit dem vorangehenden Untersuchungen. Cramer et al.<sup>31</sup> berichteten in einer Studie zur Lebensqualität unter einer Medikation mit Levetiracetam eine untergeordnete Bedeutung der Angst vor Anfällen bzw. der Angst vor Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie. Bei diesen Patienten hatten insbesondere soziale und kognitive Funktionen einen hohen Stellenwert in der Beurteilung der Lebensqualität. Eine Erklärung könnten die differenten Patientenkollektive in den beiden Studien sein. Cramer et al.<sup>31</sup> untersuchten Patienten mit vorbekannter Epilepsie, die bereits zuvor mit anderen Antikonvulsiva behandelt wurden und somit schon sowohl mit den Prinzipien der medikamentösen Therapie, als auch mit der Epilepsie an sich vertraut waren, während unser Kollektiv diesbezüglich keine Erfahrung gesammelt hatte und somit wahrscheinlich eine größere Unsicherheit bezüglich der Medikation bestand. Warum die sozialen Funktionen in unserer Studie von den Patienten als weniger wichtig eingestuft wurden, lässt sich damit jedoch nicht erklären. Epileptische Anfälle führen gemäß den Fahreignungsrichtlinien zu einem zumindest passageren Verlust der Fahreignung<sup>12</sup>, was wiederum zu einer deutlichen Beeinträchtigung sozialer Funktionen inklusive der Arbeitsfähigkeit führt. Umso wichtiger ist es für den Patienten eine umfassende

Aufklärung über seine Erkrankung zu Beginn der Therapie zu erhalten, um ihm damit entsprechende Ängste zu nehmen und letztendlich auch die Lebensqualität zu verbessern.

### 5.3.3 Limitationen

Allgemeine Limitationen der Untersuchung zur Lebensqualität in dieser Studie sind konzeptionellen Schwächen geschuldet, die darauf zurückzuführen sind, dass die aktuellen Analysen nicht Gegenstand der initialen primären Fragestellung waren. Psychiatrische Komorbiditäten sind die wichtigsten Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei Patienten mit einer Epilepsie und unabhängig von dem Einfluss der Anfallskontrolle zu werten<sup>71</sup>. Es empfiehlt sich daher bei der Messung der Lebensqualität entsprechende Fragebögen zur Depression, z.B. BDI-II (Becks Depression Inventory-II), mit zu erheben, um mögliche Verfälschungen des Ergebnisses durch unberücksichtigte Einflussgrößen zu vermeiden<sup>71</sup>. Auch spezielle Fragebögen zur Ermittlung medikamentöser Nebenwirkungen korrelieren sehr stark mit der angegebenen Lebensqualität der Patienten und könnten von zusätzlichem Nutzen sein<sup>71</sup>.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einer zu behandelnden psychiatrischen Komorbidität ausgeschlossen. Auf eine Erhebung validierter Depressionsskalen wurde jedoch verzichtet, so dass diese Einschätzung allein der subjektiven Bewertung durch den Prüfarzt unterlag.

Aufgrund der Ausschlusskriterien ist die Rate an Patienten mit initial depressiver Erkrankung jedoch als niedrig anzunehmen. Nach Initiierung der antikonvulsiven Therapie gaben 3,9% der Patienten entsprechende Beschwerden an. Der Vergleich dieser Patienten mit dem Restkollektiv zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität auf, wobei die Aussagekraft dieses Ergebnisses aufgrund der kleinen Gruppenstärke eingeschränkt ist.

Traten depressive Nebenwirkungen unter der Medikation auf, so muss insgesamt von einem (passageren) Medikamenteneffekt ausgegangen werden und nicht von einer manifesten psychiatrischen Erkrankung.

Es handelte sich um eine randomisierte, jedoch offene Studie, eine Verblindung der Studienteilnehmer oder der Studienärzte bestand nicht. Dies stellt eine Einschränkung in der Beurteilung der Auswirkungen der beiden Antikonvulsiva dar. Beispielhaft sei erwähnt, dass unter der Levetiracetamgruppe häufiger ein relevanter Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und der Studienmedikation gesehen wurde. Levetiracetam, als das noch "unbekannte" Medikament, könnte damit kritischer beurteilt worden sein, als Lamotrigin, das schon zum Zeitpunkt der Studiendurchführung erfolgreich auf dem Markt eingeführt worden war.

Des Weiteren wurde die Lebensqualität nur bei 303 von 409 eingeschlossenen Patienten (74%) zu allen drei Visitenzeitpunkten erhoben. Dies ist durch vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme, Complianceprobleme und Dokumentationsfehler in der Studie zu erklären. Patienten bei denen die Angabe der Lebensqualität nicht zu allen drei Visitenzeitpunkten erhoben wurde, sind nicht in die Analyse eingeschlossen worden, um eine Gewichtung der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zu vermeiden. Probleme ergaben sich zudem durch fehlende Werte einzelner Variablen in den QOLIE-10-P Fragebögen. Diese wurden bei Ermittlung des mittleren Gesamtpunktwertes berücksichtigt durch Adjustierung des Divisors an die Anzahl der ausgefüllten Variablen, stellen jedoch eine Schwächung des Gesamtergebnisses dar. Nachträgliche Ergänzungen der fehlenden Antworten durch den Patienten waren nicht möglich. In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine separate Auswertung einzelner Subskalen und Domänen verzichtet, da diese im Gegensatz zur Gesamtpunktzahl anfälliger für fehlende Werte ist.

Die Studienfallzahl wurde anhand des primären Zielkriteriums der Hauptfragestellung berechnet und nicht zur Diskrimination von Prädiktoren zur Lebensqualität. Das primäre Zielkriterium war darauf ausgerichtet, dass nach sechs-wöchiger Therapie bei einer erwarteten Drop-out-Rate von 10%, einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  und einer Teststärke von 80%, 65% der Patienten unter einer Therapie Levetiracetam und 50% unter einer Therapie mit Lamotrigin anfallsfrei bleiben.

In der vorliegenden Studie wurde die Entwicklung der Lebensqualität nur über den relativ kurzen Zeitraum von 26 Wochen untersucht. Die Ergebnisse beziehen sich nur auf die initiale Monotherapie, Aussagen zur Polytherapie können nicht getroffen werden. Langzeiteffekte auf die Lebensqualität lassen sich somit nicht vorhersagen.

## 6 Zusammenfassung

### 6.1 Abstract (deutsche Version)

Die vorliegenden Untersuchungen basieren auf der ersten Studie zum direkten Vergleich der Wirksamkeit der Antikonvulsiva Lamotrigin und Levetiracetam in der initialen Monotherapie der Epilepsie. Beide Medikamente zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich eines ersten Anfallsrezidivs und der Lebensqualität innerhalb der ersten 26 Wochen der initialen Monotherapie.

Die Untersuchung der Prädiktoren zum Anfallsrezidiv und der Lebensqualität erbrachten folgende Ergebnisse:

A: Der stärkste Prädiktor für ein Anfallsrezidiv ist die initiale Anfallsanzahl. Wir konnten damit vorangehende Studienergebnisse bestätigen und einen relativ einfach zu erhebenden Prädiktor für die tägliche Praxis erfassen. Überraschenderweise zeigte sich auch eine positive Familienanamnese als prädiktiv für ein Anfallsrezidiv und sollte in nachfolgenden Studien entsprechend berücksichtigt werden.

Ein wichtiges und praxisrelevantes Ergebnis der Studie ist, dass bei sorgfältiger Betrachtung der Risikofaktoren für einen erneuten Anfall, die Initiierung einer antiepileptischen Therapie nach einem ersten unprovzierten Anfall gerechtfertigt ist. Eine fokale Anfallssymptomatik, eine epileptogene Läsion im MRT oder pathologische fokale Befunde im EEG sind hierbei reliable Risikofaktoren und in der Literatur bereits beschrieben.

B: Wir sahen eine globale Verbesserung der epilepsiebezogenen Lebensqualität bis zur 26. Woche, dem Ende der Studie. Ein Anfallsrezidiv bzw. rezidivierende epileptische Anfälle konnten als stärkster Prädiktor einer Einschränkung der Lebensqualität identifiziert werden und zwar unabhängig von dem Erhebungszeitpunkt. Passagere Effekte auf die Lebensqualität zeigten hingegen der Diagnosestatus und Begleiterkrankungen zu Beginn, sowie



Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie im Verlauf der Studie. Zu Beginn der Therapie der Epilepsien scheinen insbesondere die Ängste vor epileptischen Anfällen und Nebenwirkungen der Medikation für den Patienten relevant zu sein. Dies gilt es jedoch aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur erneut zu validieren.

Weitere prospektiv randomisierte Untersuchungen werden benötigt, um die in unserem Kollektiv gefundene bessere Wirksamkeit von Levetiracetam im Vergleich zu Lamotrigin bei Patienten mit nur einem vorangegangenen Anfall zu verifizieren. Hierbei wäre der Fokus auf mögliche Unterschiede in der Epileptogenese der Anfälle und die Analyse der die Epilepsiedisposition prädiszierenden Faktoren zu richten.

## 6.2 Abstract (englische Version)

The analysis is based on the first study comparing the efficacy of the anticonvulsants lamotrigine and levetiracetam in the initial monotherapy of epilepsy. Both medications showed no significant differences in seizure recurrence and quality of life during the first 26 weeks of initial monotherapy.

The analyses of predictors of seizure recurrence and quality of life showed following results:

A: The strongest predictor of seizure recurrence is the initial number of seizures. We confirmed previous study results and thus identified an easy scorable variable for the daily medical practice. Surprisingly, a positive family history of epilepsy was predictive of seizure recurrence and should be taken into account in further studies.

A relevant and important result of our study is that medical treatment after a first seizure and additional relevant risk factors is justified. These risk factors are focal seizure semiology, epileptogenic lesion in the MRI or focal pathological EEG and were described in the literature previously.

B: We saw a global improvement of quality of life during the first 26 weeks of initial monotherapy, the end of the study. Seizure recurrence was independent from the point in time the strongest predictor for a lower quality of life in epilepsy patients. Temporary effects on quality of life were shown for status of epilepsy diagnosis (first seizure vs. more than one seizure), co-morbidities and side effects of anticonvulsants during the study.

At the beginning of therapy seizure worry and medication effects were the most relevant subscales for the patients. This differs from previously published results and should be validated in following trials.

Further prospective randomized trials are necessary to investigate the better efficacy of levetiracetam to lamotrigine in patients with only one seizure before

treatment. The focus of these investigations should be on possible differences in epileptogenesis and predisposing factors in these patients.

## 7 Literatur

1. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
3. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology* 1993;43:478-83.
4. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag 2012.
5. Abetz L, Jacoby A, Baker GA, McNulty P. Patient-based assessments of quality of life in newly diagnosed epilepsy patients: validation of the NEWQOL. *Epilepsia* 2000;41:1119-28.
6. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:507-23.
7. Ahmed SN. Epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1700-1; author reply 1-2.
8. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
9. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt AN, Aslanyavrusu M. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2010;19:553-7.
10. Arif H, Svoronos A, Resor SR, Jr., Buchsbaum R, Hirsch LJ. The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability, and efficacy. *Epilepsia* 2011;52:1905-13.
11. Baker GA. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 3:66-9.
12. Bauer J, Neumann M. [Epilepsy and driving. Background, new German guidelines and comments]. *Der Nervenarzt* 2009;80:1480-8.

13. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:421-30.
14. Beghi E, Berg A, Carpio A, et al. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:1698-9; author reply 701-2.
15. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-5.
16. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:13-8.
17. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996;37:24-30.
18. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-72.
19. Birbeck GL, Hays RD, Cui X, Vickrey BG. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:535-8.
20. Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet* 1992;339:1397-400.
21. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-8.
22. Bühner M, Ziegler M. Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler. In. München: Pearson Studium; 2009.
23. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011;52:619-26.
24. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382-9.
25. Camfield P, Camfield C, Smith S, Dooley J, Smith E. Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia* 2002;43:662-3.

26. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr* 1997;131:821-4.
27. Canuet L, Ishii R, Iwase M, et al. Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;83:58-65.
28. Chadwick DW. The treatment of the first seizure: the benefits. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:26-8.
29. Cramer JA. Principles of health-related quality of life: assessment in clinical trials. *Epilepsia* 2002;43:1084-95.
30. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Bromfield EB. Comparison between the QOLIE-31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epilepsy Res* 2000;41:29-38.
31. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Gauer LJ, Cereghino JJ. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia* 2000;41:868-74.
32. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39:81-8.
33. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia* 1996;37:577-82.
34. Cramer JA, Van Hammee G. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2003;4:118-23.
35. Cramer JA, Westbrook LE, Devinsky O, Perrine K, Glassman MB, Camfield C. Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents: the QOLIE-AD-48. *Epilepsia* 1999;40:1114-21.
36. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41:1364-74.
37. Del Felice A, Beghi E, Boero G, et al. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:37-42.
38. Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995;36:1089-104.

39. Diaz RA, Sancho J, Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist* 2008;14:S55-65.
40. Dudley RW, Penney SJ, Buckley DJ. First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009;40:71-7.
41. Edefonti V, Bravi F, Turner K, et al. Health-related quality of life in adults with epilepsy: the effect of age, age at onset and duration of epilepsy in a multicentre Italian study. *BMC Neurol* 2011;11:33.
42. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-68.
43. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
44. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 1:3-7.
45. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure* 2000;9:375-9.
46. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
47. Gomez-Alonso J, Andrade C, Koukoulis A. On the definition of epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1699-700; author reply 701-2.
48. Guekht AB, Mitrokhina TV, Lebedeva AV, et al. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure* 2007;16:128-33.
49. Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis* 2010;38:154-66.
50. Haag A, Strzelczyk A, Bauer S, Kuhne S, Hamer HM, Rosenow F. Quality of life and employment status are correlated with antiepileptic monotherapy versus polytherapy and not with use of "newer" versus "classic" drugs: results of the "Compliant 2006" survey in 907 patients. *Epilepsy Behav* 2010;19:618-22.

51. Haus S. Risk factors for developing epilepsy after a first unprovoked seizure. In: Ryvlin P, ed. From first unprovoked seizure to newly diagnosed epilepsy. Montrouge, France: John Libbey Europe; 2007:37-48.
52. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982;307:522-8.
53. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
54. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990;40:1163-70.
55. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429-34.
56. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52:1150-9.
57. Hessen E, Lossius MI, Gjerstad L. Health concerns predicts poor quality of life in well-controlled epilepsy. *Seizure* 2009;18:487-91.
58. Jacoby A, Gamble C, Doughty J, Marson A, Chadwick D. Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. *Neurology* 2007;68:1188-96.
59. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. *Epilepsia* 2001;42:464-75.
60. Josephson CB, Leach JP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi Salman R. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. *Neurology* 2011;76:1548-54.
61. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-22.
62. King MA, Newton MR, Jackson GD, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-11.



63. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402-9.
64. Kowalik A, Rimpau W, Adam H, et al. Conversion from carbamazepine or oxcarbazepine to topiramate in adolescents and adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008;117:159-66.
65. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
66. Kwon OPS. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? *Epilepsy Behaviour* 2011;20:528-32.
67. Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res* 2005;66:23-44.
68. Lu B, Elliott JO. Beyond seizures and medications: normal activity limitations, social support, and mental health in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:e25-8.
69. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:375-81.
70. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002;43:9-18.
71. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011;52:2181-91.
72. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9861-6.
73. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123:665-76.
74. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000;48:833-41.

75. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-13.
76. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
77. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.
78. Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, ix-x, 1-134.
79. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 5:S30-6.
80. Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 1998;25:S14-8.
81. Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:475-9.
82. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12:13-21.
83. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997;49:991-8.
84. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-34.
85. Perucca P, Hesdorffer DC, Gilliam FG. Response to first antiepileptic drug trial predicts health outcome in epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2209-15.
86. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial

seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40:1141-6.

87. Privitera M. Efficacy of levetiracetam: a review of three pivotal clinical trials. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 4:31-5.

88. Privitera M, Ficker DM. Assessment of adverse events and quality of life in epilepsy: design of a new community-based trial. *Epilepsy Behav* 2004;5:841-6.

89. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001909.

90. Reinares M, Rosa AR, Franco C, et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012:1-12.

91. Rosenow F, Knake S. Status epilepticus in adults. *Handb Clin Neurol* 2012;108:813-9.

92. Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, et al. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy--an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012.

93. Rózsavölgyi M. [The familial incidence of epilepsy in the group of epileptic patients examined after their first seizure--pilot study]. *Ideggyogy Sz* 2007;60:23-9.

94. Rudolf M, Müller J. Multivariate Verfahren. In. Göttingen: Hogrefe; 2012.

95. Schmidt D, Loscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005;46:858-77.

96. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996;98:216-25.

97. Shinnar S, Kang H, Berg AT, Goldensohn ES, Hauser WA, Moshe SL. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1994;35:471-6.

98. Singh S, Ganesh S. Lafora progressive myoclonus epilepsy: a meta-analysis of reported mutations in the first decade following the discovery of the EPM2A and NHLRC1 genes. *Hum Mutat* 2009;30:715-23.

99. Smeets VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ. Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy Behav* 2007;10:354-62.
100. Steinhoff BJ, Somerville ER, Van Paesschen W, Ryvlin P, Schelstraete I. The SKATE study: an open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;76:6-14.
101. Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM. Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2008;26:463-76.
102. Su L, Di Q, Kwan P, et al. Prediction for relapse and prognosis of newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012.
103. Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007783.
104. Tlusta E, Zarubova J, Simko J, Hojdikova H, Salek S, Vlcek J. Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy in the Czech Republic: how this can influence practice. *Seizure* 2009;18:85-9.
105. Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics* 2006;118:e371-8.
106. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, et al. Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. *Eur J Neurol* 2009;16:1173-7.
107. Ulloa CM, Towfigh A, Safdieh J. Review of levetiracetam, with a focus on the extended release formulation, as adjuvant therapy in controlling partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:467-76.
108. Vickrey BG, Hays RD, Graber J, Rausch R, Engel J, Jr., Brook RH. A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. *Med Care* 1992;30:299-319.
109. Viteri C, Codina M, Cobaleda S, Lahuerta J, Barriga J, Morales MD. Quality of life and treatment satisfaction in Spanish epilepsy patients on monotherapy with lamotrigine or valproic acid. *Seizure* 2010;19:432-8.
110. Vogl C, Mochida S, Wolff C, Whalley BJ, Stephens GJ. The SV2A Ligand Levetiracetam Inhibits Presynaptic Ca<sup>2+</sup> Channels Via an Intracellular Pathway. *Mol Pharmacol* 2012.

111. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
112. Wiebe S, Tellez-Zenteno JF, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:50-7.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
CRF	Case Report Form
CYP	Cytochrom-P
EEG	Elektroenzephalographie
EFM	Einfach fokal motorischer Anfall
EFNM	Einfach fokal nicht motorischer Anfall
ESI-55	Epilepsy-Surgery-Inventory
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GCP	Good Clinical Practice
ILAE	International League Against Epilepsy
IBE	International Bureau for Epilepsy
IBM®	International Business Machines Corporation
KFM	Komplex fokal motorischer Anfall
KKS	Koordinierungszentrum klinischer Studien
LaLiMo	lamotrigine compared with levetiracetam in the initial monotherapy
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
M	männlich
MAO	Monoaminoxidase
MESS	Multicentre trial of Early Epilepsy and Single Seizures
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NEWQOL	Quality of Life in Newly Diagnosed Epilepsy
n.s.	nicht signifikant
PGA	primär generalisiert Absence
pGTKA	primär generalisiert tonisch klonischer Anfall
PGM	primär generalisiert myoklonischer Anfall

QOLIE (-P)	Quality of Life in Epilepsy Inventory (-personal weighted)
QOLIE-AD	Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescent
SD	Standardabweichung
sGTKA	sekundär generalisiert tonisch klonischer Anfall
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences
SUE	Schweres Unerwünschtes Ereignis
SV2A	Synaptisches Vesikel Protein 2A
RAND	Research and Development
RK	Regressionskoeffizient
RM	Repeated-measures
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridin-Diphosphatase-Glucuronyl-Transferase
W	weiblich
WPSI	Washington Psychosocial Seizure Inventory

## 8.2 Ergänzende Tabellen

**Tabelle 10:** QOLIE-10-P Teil A

Variable		n	V1	V2	V3
Medikation	LTG	155	69,9±15,0	70,3±13,9	74,0±12,5
	LEV	148	69,2±13,9	68,3±14,4	72,3±13,7
Anfallsrezidiv	Nein	193	72,2±12,1	72,4±12,5	75,8±11,7
	Ja	110	64,9±16,9	63,8±15,1	68,4±14,2
Epilepsie-Diagnose	1 Anfall	66	74,0±13,6	72,2±13,1	74,8±12,7
	>1 Anfall	237	68,3±14,5	68,5±14,3	72,7±13,2
Geschlecht	M	164	70,7±14,1	70,0±14,8	73,1±14,1
	W	139	68,1±14,8	68,4±13,3	73,1±11,8
Erkrankungs-Dauer	≤6 Monate	168	70,4±14,6	69,9±13,5	74,1±13,0
	7-12 Monate	33	68,0±15,8	69,7±14,9	71,3±14,5
	>1 Jahr	102	68,6±13,7	68,3±15,0	72,1±12,9
Epilepsie-Syndrom	Fokal	159	70,0±13,9	69,1±13,2	73,2±11,7
	Generalisiert	105	68,8±15,9	70,1±15,5	73,3±14,1
	unklassifiziert	37	69,3±13,2	67,9±14,3	71,9±16,0
Alter	<18	29	69,1±13,1	73,8±10,8	75,9±12,2
	18-59	227	69,1±14,9	68,1±14,8	72,4±13,5
	≥60	47	72,0±13,2	72,1±11,4	75,1±11,4
Begleiter-krankungen	Nein	167	71,3±11,8	70,9±13,4	74,2±13,0
	Ja	136	67,4±17,0	67,4±14,8	72,0±13,2
Neurol. Unters. <sup>‡</sup>	Nein	222	70,2±14,1	70,4±13,5	73,9±12,8
	Ja	81	67,8±15,4	66,2±15,3	71,0±13,8
UE	Nein	75	70,0±15,1	74,7±11,7	76,1±12,7
	Ja	228	69,4±14,3	67,5±14,4	72,1±13,1

V=Visite (Angabe von Mittelwert±Standardabweichung); LTG=Lamotrigin; LEV=Levetiracetam; <sup>‡</sup>pathologischer neurologischer Untersuchungsbefund; UE=Unerwünschtes Ereignis; M=männlich, W=weiblich.



**Tabelle 12: QOLIE-10-P Teil B**

	Variable	n	V1	V2	V3
Medikation	LTG	141	63,1±32,1	68,3±28,2	76,1±26,0
	LEV	137	60,8±32,3	65,3±27,8	74,5±26,2
Anfallsrezidiv	Nein	174	64,1±32,9	70,3±27,7	79,6±23,4
	Ja	104	58,4±30,9	61,1±27,6	68,0±28,6
Epilepsie-Diagnose	1 Anfall	59	70,8±34,2	68,2±30,8	77,1±25,1
	>1 Anfall	219	59,6±31,3	66,4±27,4	74,8±26,3
Geschlecht	M	149	61,6±33,5	67,1±28,9	76,3±27,7
	W	129	62,4±30,8	66,5±27,0	74,0±24,1
Erkrankungsdauer	≤6 Monate	152	62,2±32,6	66,6±27,9	77,3±24,1
	7-12 Monate	32	66,4±31,5	68,0±30,6	72,7±30,7
	>1 Jahr	94	60,1±32,0	66,8±27,5	72,9±27,4
Epilepsie-syndrom	Fokal	145	62,6±32,0	64,8±26,1	74,1±25,6
	Generalisiert	97	63,1±32,3	68,8±30,4	75,3±26,9
	Unklassifiziert	34	54,4±32,8	69,1±29,6	78,7±26,2
Alter	<18	26	63,5±30,2	71,2±24,2	84,6±15,9
	18-59	211	61,3±32,0	64,7±28,5	72,4±26,9
	≥60	41	64,6±34,9	75,0±26,2	84,2±23,6
Begleiterkrankungen	Nein	156	64,4±30,1	69,2±26,6	75,5±25,0
	Ja	122	58,8±34,6	63,7±29,5	75,0±27,5
Neurol. Unters. <sup>‡</sup>	Nein	209	63,9±31,9	67,6±28,1	75,2±26,2
	Ja	69	56,2±32,8	64,5±27,6	75,4±25,9
UE	Nein	70	59,6±31,9	74,6±26,1	81,4±24,3
	Ja	208	62,7±32,3	64,2±28,2	73,2±26,4

V=Visite (Angabe von Mittelwert±Standardabweichung); LTG=Lamotrigin; LEV=Levetiracetam; <sup>‡</sup>pathologischer neurologischer Untersuchungsbefund; UE=Unerwünschtes Ereignis; M=männlich; W=weiblich.

**Tabelle 13:** QOLIE-10-P Teil C (Visite 1) Rangfolgen

		Rangfolgen der Kategorie A-G						
	Variable	A	B	C	D	E	F	G
Medikation	LTG	5	4	3	2	7	6	1
	LEV	5	4	2	3	7	6	1
Anfallsrezidiv	Nein	5	4	3	2	7	6	1
	Ja	5	4	2	3	7	6	1
Epilepsiediagnose	1 Anfall	5	4	2	3	7	6	1
	>1 Anfall	5	4	1	3	7	6	2
Geschlecht	M	5	4	1	3	7	6	2
	W	5	4	1	3	7	6	2
Epilepsiesyndrom	Fokal	5	4	1	3	7 <sup>#</sup>	7 <sup>#</sup>	2
	Generalisiert	5	4	1	3	7	6	2
	Unklassifiziert	5	4	1	2	7	6	3
Erkrankungsdauer	<6 Monate	5	4	1	3	7	6	2
	7-12 Monate	5	4	1	3	7	6	2
	>1 Jahr	5	4	1	3	7	6	2
Begleit- erkrankungen	Nein	5	4	1	3	7	6	2
	Ja	5	4	1	2	7	6	3
Neurologisches Defizit	Nein	5	4	1	3	7	6	2
	Ja	5	4	3	1	7	6	2
UE	Nein	5	4	1	2	7	6	3
	Ja	5	4	1	3	7	6	2

<sup>#</sup>Gleiche Rangfolge; LTG=Lamotrigin; LEV=Levetiracetam; M=männlich; W=weiblich; UE=unerwünschtes Ereignis; A=Energie; B=Gefühlszustand; C=tägliche Aktivität; D=geistige Aktivität; E=Auswirkungen des Medikamentes; F=Sorgen wegen der Anfälle; G= Lebensqualität insgesamt. Der Wert 7 entspricht dabei der höchsten, Wert 1 der niedrigsten Bedeutung des jeweiligen Teilbereiches für den Patienten.

**Tabelle 14:** Rangfolgen Teil C QOLIE-10-P (Visite 2)

		Rangfolgen der Kategorie A-G						
	Variable	A	B	C	D	E	F	G
Medikation	LTG	5	4	1	3 <sup>≠</sup>	7	6	3 <sup>≠</sup>
	LEV	5	4	1	3	6	7	2
Anfallsrezidiv	Nein	5	4	1	2	6	7	3
	Ja	5	4	2	1	7	6	3
Epilepsiediagnose	1 Anfall	5	4	1	3	6	7	2
	>1 Anfall	5	4	1	2	6	7	3
Geschlecht	M	5	4	1	3	6	7	2
	W	5	4	1	2	6	7	3
Epilepsiesyndrom	Fokal	5	4	1	3	7 <sup>≠</sup>	7 <sup>≠</sup>	2
	Generalisiert	5	4	1	3	7	6	2
	Unklassifiziert	5	3	2	4	6	7	1
Erkrankungsdauer	<6 Monate	5	4	1	3 <sup>≠</sup>	6	7	3 <sup>≠</sup>
	7-12 Monate	5	4	1	2	6	7	3
	>1 Jahr	5	3	3	2	6	7	1
Begleit- erkrankungen	Nein	5	4	1	3	6	7	2
	Ja	5	4	1	2	7	6	3
Neurologisches Defizit	Nein	5	4	1	3	6	7	2
	Ja	5	4	2	1	7	6	3
UE	Nein	4	5	1	3	6	7	2
	Ja	5	4	1	3 <sup>≠</sup>	6	7	3 <sup>≠</sup>

<sup>≠</sup>Gleiche Rangfolge; LTG=Lamotrigin; LEV=Levetiracetam; M=männlich; W=weiblich; UE=unerwünschtes Ereignis; A=Energie; B=Gefühlszustand; C=tägliche Aktivität; D=geistige Aktivität; E=Auswirkungen des Medikamentes; F=Sorgen wegen der Anfälle; G= Lebensqualität insgesamt. Der Wert 7 entspricht dabei der höchsten, Wert 1 der niedrigsten Bedeutung des jeweiligen Teilbereiches für den Patienten.

**Tabelle 15:** Rangfolgen Teil C QOLIE-10-P (Visite 3)

		Rangfolgen der Kategorie A-G						
	Variable	A	B	C	D	E	F	G
Medikation	LTG	5	4	2	3	6	7	1
	LEV	5	4	1	3	6	7	2
Anfallsrezidiv	Nein	5	4	1	3	6	7	2
	Ja	5	4	3	1	7	6	2
Epilepsiediagnose	1 Anfall	5	4	2	3	6	7	1
	>1 Anfall	5	4	1	3	6	7	2
Geschlecht	M	5	4	2 <sup>#</sup>	3	7	6	2 <sup>#</sup>
	W	5	4	2	3	6	7	1
Epilepsiesyndrom	Fokal	5	4	2	3	6	7	1
	Generalisiert	5	4	2	3	6	7	1
	Unklassifiziert	5	4	1	3	6	7	2
Erkrankungsdauer	<6 Monate	5	4	2	3	6	7	1
	7-12 Monate	4	5	1	2	7	6	3
	>1 Jahr	5	4	2	3	6	7	1
Begleit- erkrankungen	Nein	5	4	1	2	6	7	3
	Ja	5	4	2	3	6	7	1
Neurologisches Defizit	Nein	5	4	1	3	6	7	2
	Ja	5	4	2	3	7 <sup>#</sup>	7 <sup>#</sup>	1
UE	Nein	4	5	2	1	6	7	3
	Ja	5	4	2	3	6	7	1

<sup>#</sup>Gleiche Rangfolge; LTG=Lamotrigin; LEV=Levetiracetam; M=männlich; W=weiblich; UE=unerwünschtes Ereignis; A=Energie; B=Gefühlszustand; C=tägliche Aktivität; D=geistige Aktivität; E=Auswirkungen des Medikamentes; F=Sorgen wegen der Anfälle; G= Lebensqualität insgesamt. Der Wert 1 entspricht dabei der höchsten, Wert 7 der niedrigsten Bedeutung des jeweiligen Teilbereiches für den Patienten.

## 8.3 Fragebogen QOLIE-10-P

Patienten Nr.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Patienten Initialen	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	Zentrums Nr. lfd. Nr.		Vor- Nachname
Datum	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Visite	<input type="text"/> <input type="text"/>
	Tag Monat Jahr		

### VOM PATIENTEN GEWICHTETE LEBENSQUALITÄT BEI EPILEPSIE: QOLIE-10-P (Version 2.0, German)

**ANMERKUNG:** Falls Sie in den letzten vier Stunden einen einfachen oder komplexen partiellen Anfall oder in den letzten 24 Stunden einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall hatten, verschieben Sie bitte das Ausfüllen des Fragebogens.

#### ANLEITUNG:

In diesem Fragebogen stellen wir Fragen zu Ihrer Gesundheit und zu Ihren täglichen Aktivitäten. **Bitte beantworten Sie jede Frage**, indem Sie die entsprechende Zahl (1, 2, 3...) ankreuzen. Wenn Sie sich bei einer Frage nicht sicher sind, wie Sie sie beantworten sollen, geben Sie bitte die bestmögliche Antwort und schreiben Sie eine Bemerkung oder Erklärung an den linken Rand. Zögern Sie bitte nicht, jemanden um Unterstützung zu bitten, wenn Sie Hilfe beim Lesen oder Ausfüllen des Fragebogens brauchen.

#### Teil A.

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich in den letzten 4 Wochen **GEFÜHLT HABEN**. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.

#### Wie oft in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
1. waren Sie voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
2. waren Sie entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

Die folgenden Fragen betreffen Probleme, die Sie eventuell mit bestimmten AKTIVITÄTEN haben.

#### Wie oft haben in den letzten 4 Wochen Ihre Epilepsie oder Ihre antiepileptischen Medikamente Probleme verursacht ...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	Sehr oft	Oft	Manchmal	Selten	Nie
3. ... beim Autofahren (oder beim Benutzen öffentlicher Verkehrsmittel)	1	2	3	4	5

Adapted from the QOLIE-31, copyright © 1993, RAND in cooperation with Professional Postgraduate Services and the QOLIE Development Group. Development of the Patient Weighted QOLIE-31 (QOLIE-31-P) was supported by UCB Pharma (1999).

LaLiMo-Studie  
LEBENSQUALITÄT QOLIE-10-P

KKS

Marburg

Patienten Nr.       Patienten Initialen      
Zentrums Nr. lfd. Nr. Vor- Nachname  
Datum       Visite    
Tag Monat Jahr

In den letzten 4 Wochen...


	Sehr oft	Oft	Manch- mal	Selten	Nie
4. Wie sehr haben Sie unter Beeinträchtigungen im Arbeitsleben gelitten?	1	2	3	4	5
5. Wie sehr haben Sie unter Einschränkungen bei Kontakten und Unternehmungen mit anderen Menschen gelitten?	1	2	3	4	5
6. Wie sehr haben Sie unter Ihren Gedächtnisproblemen gelitten?	1	2	3	4	5
7. Wie sehr haben Sie unter den körperlichen Auswirkungen der antiepileptischen Medikamente gelitten?	1	2	3	4	5
8. Wie sehr haben Sie unter den psychischen Auswirkungen der antiepileptischen Medikamente gelitten?	1	2	3	4	5

	Sehr große Angst	Etwas Angst	Wenig Angst	Überhaupt keine Angst
9. Wie groß ist Ihre Angst, in den nächsten 4 Wochen einen Anfall zu erleiden?	1	2	3	4

10. Wie war Ihre **LEBENSQUALITÄT** in den **letzten 4 Wochen** (d.h., wie ist es Ihnen gegangen)?

(Kreuzen Sie eine Zahl an)

Sehr gut : hätte kaum besser sein können	1
Ziemlich gut	2
Gut und schlecht zu etwa gleichen Teilen	3
Ziemlich schlecht	4
Sehr schlecht: hätte kaum schlechter sein können	5



Copyright © Trustees of Dartmouth College

Adapted from the QOLIE-31, copyright © 1993, RAND in cooperation with Professional Postgraduate Services and the QOLIE Development Group. Development of the Patient Weighted QOLIE-31 (QOLIE-31-P) was supported by UCB Pharma (1999).

QOLIE-10-P (German)



Seite 2 von 3

Patienten Nr.       Patienten Initialen      
Zentrums Nr. lfd. Nr. Vor- Nachname  
Datum       Visite    
Tag Monat Jahr

**Teil B.**

Überlegen Sie sich bitte, wie sich diese Probleme **in den letzten 4 Wochen** insgesamt auf Ihre Lebensqualität ausgewirkt haben. Beziehen Sie sich dabei auf alle Fragen, die Sie in Teil A beantwortet haben.

(Kreuzen Sie eine Zahl an)

	Über- haupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
11. Wie sehr hat Sie der Zustand Ihrer Lebens- qualität in Bezug auf Epilepsie belastet?	1	2	3	4	5

**Teil C.**

Beziehen Sie sich bitte auf **ALLE** Fragen, die Sie beantwortet haben. Geben Sie bitte die Bereiche an, die im Zusammenhang mit Ihrer Epilepsie stehen und die **ZUR ZEIT** für Sie **WICHTIG** sind.

12. Nummerieren Sie die folgenden Bereiche von '1' bis '7' danach, wie wichtig diese jeweils für Sie sind. Die '1' bezeichnet den wichtigsten Bereich und '7' den unwichtigsten Bereich. Verwenden Sie bitte jede Zahl nur einmal.

- A. Energie (Müdigkeit)
- B. Gefühlszustand (Stimmung)
- C. Tägliche Aktivitäten (Arbeit, Auto fahren, Kontakte und Unternehmungen mit anderen)
- D. Geistige Aktivität (Denken, Konzentration, Gedächtnis)
- E. Auswirkungen des Medikaments (körperliche, seelische)
- F. Sorgen wegen der Anfälle (Auswirkungen der Anfälle)
- G. Lebensqualität insgesamt

**Vergewissern Sie sich bitte,  
dass Sie auf jeder Seite alle Fragen beantwortet haben.**

**VIELEN DANK FÜR DAS AUSFÜLLEN DIESES FRAGEBOGENS  
ÜBER DAS LEBEN MIT EPILEPTISCHEN ANFÄLLEN.**

Adapted from the QOLIE-31, copyright © 1993, RAND in cooperation with Professional Postgraduate Services and the QOLIE Development Group. Development of the Patient Weighted QOLIE-31 (QOLIE-31-P) was supported by UCB Pharma (1999).

## 8.4 Tabellarischer Lebenslauf



## 8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren

- in Marburg:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Becker, Barth, Basler, Baum, Behr, Bertalanffy, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Engelhardt, Engenhardt-Cabilic, Eilers, Fuchs, v. Garrel, Geus, Gerdes, Görg, Gotzen, Griss, Grzeschik , Gudermann, Hasilik, Hertl, Herzum, Hofmann, Jungclas, Kann, Karger, Koolmann, Klenk, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lammel, Lang, Latter, Leonhardt, Lill, Lippert, Maisch, Mandrek, Moll, Moosdorf, Müller, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rosenow, Rothmund, Sahmland, Sommer, Schäfer, Schmidt, Schrader, Seyberth, Schnabel, Steininger, Stiletto, Studer, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

- in Kassel:

Faß, Raible, Rompel, Wolf

## 8.6 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Felix Rosenow für die Möglichkeit der Promotion, die hilfreichen Anregungen und die Geduld während der Arbeit bedanken.

Er hat mich seit Beginn meines Berufslebens sowohl im klinischen, als auch wissenschaftlichen Bereich jederzeit voll unterstützt und gefördert. Dank ihm konnte ich die Epileptologie zu einem Schwerpunkt meiner Arbeit ausbauen und entscheidende Impulse für die Zukunft erhalten.

Danken möchte ich zudem allen weiteren Personen und Institutionen, die an der Durchführung der Studie mitgewirkt haben. Dies beinhaltet den Sponsor der klinischen Prüfung, das KKS Marburg, Joyce Cramer für die Verwendung des QOLIE-10-P Fragebogens sowie alle ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeiter, die durch ihre Arbeit und die Patientenrekrutierung die Studie zum Erfolg gebracht haben. Insbesondere danke ich Herrn Dr. Sebastian Bauer und den weiteren Mitgliedern der AG Epileptologie der Klinik für Neurologie, Marburg.

Meinen Eltern und Schwestern danke ich für die stetige Unterstützung und Begleitung im Studium, beruflichen und privaten Leben.

Besonderer Dank gilt Frau Dipl. Psych. Anke Hermsen, die mich sowohl beruflich, als auch privat durch viele intensive Diskussionen und kritische Kommentare während der Promotion jederzeit unterstützt und bis zu ihrer Fertigstellung immer wieder neu motiviert hat.

## 8.7 Ehrenwörtliche Erklärung